

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 047982

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.10.07

(21) Номер заявки  
202392364

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.30

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)

(54) 3,4-ДИГИДРО-2,7-НАФТИРИДИН-1,6(2Н,7Н)-ДИОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ МЕК

(31) 63/168,456; 63/309,346

(32) 2021.03.31; 2022.02.11

(33) US

(43) 2023.12.20

(86) PCT/IB2022/052952

(87) WO 2022/208391 2022.10.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

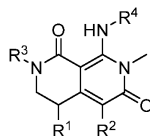
(72) Изобретатель:  
Аллен Шелли, Блэйк Джеймс  
Френсис, Бланш Сидни Тейлор,  
Бойз Марк Лоренс, Кларк Уэсли  
Девитт, Каудри Коннор Джеймс,  
Далке Джошуа Райан, Дёрнер Барбур  
Патрик Майкл, Келлам Алекс Эндрю,

Кнапп Эллен Маргарет, Морено  
Дэвид Остин, О'Лири Джейкоб  
Меттью, Жэнь Ли, Виткос Фейт  
Элизабет, Фултон Дженнифер Линн  
(US)

(74) Представитель:  
Бильк А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.  
(RU)

(56) WO-A2-2008079814  
WO-A2-2008115890  
WO-A1-2013136249

(57) Изобретение относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются такими, как определено в описании изобретения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, к способам и применению таких соединений, солей и композиций для лечения аномального клеточного роста, включая рак, у субъекта, нуждающегося в этом. Изобретение также относится к твердым формам 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона.

B1

047982

047982

B1

### Область изобретения

Изобретение относится к новым 3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дионовым соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, которые действуют в качестве ингибиторов MEK и полезны для лечения аномального клеточного роста, например рака, у пациентов. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам применения этих соединений и композиций в лечении аномального клеточного роста, например рака, у нуждающегося в этом субъекта. Настоящее изобретение также относится к твердым формам 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона, к фармацевтическим композициям, содержащим эти твердые формы, и способам применения твердых форм и их композиций в лечении аномального клеточного роста, например рака, у нуждающегося в этом субъекта.

### Предшествующий уровень техники

Киназа MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы (МАРКК)) является важным компонентом Ras-RAF-MEK-ERK-пути, регулирующего выживание клеток. Ras-путь активируется при связывании факторов роста, цитокинов и гормонов с их когнатными рецепторами. Однако в раковых клетках этот путь конститутивно активируется и приводит к повышению выживаемости раковых клеток, их пролиферации, ангиогенезу и метастазированию. Опухоли, в которых наблюдается конститутивная активация этого пути, включают опухоли толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы, головного мозга, яичников, легких и кожи, но не ограничиваются ими. Активация Ras (вследствие восходящего сигнального пути или в результате активирующих точечных мутаций в онкогене Ras) приводит к фосфорилированию и активации киназы Raf, которая, в свою очередь, фосфорилирует и активирует MEK1 и MEK2 (также известные как МАРКК1 и МАРКК2). MEK1 и MEK2 являются киназами двойной специфичности, которые активируют ERK1 и ERK2 посредством фосфорилирования и активации киназы ERK1/2 (также называемой МАР-киназой), которая далее фосфорилирует и регулирует функцию таких белков, как Mcl-1, Bim и Bad, участвующих в выживании и апоптозе клеток. Таким образом, активация опосредованного этим фосфорилированием каскада приводит к усилению клеточной пролиферации, выживаемости и снижению гибели клеток, что необходимо для инициации и поддержания онкогенного фенотипа. Известно, что ингибирование этого пути, в частности ингибирование активности MEK, полезно для лечения гиперпролиферативных заболеваний. Ингибиторы MEK продемонстрировали различную степень активности в нескольких случаях, включая меланому с мутацией BRAF V600, меланому с мутацией NRAS, серозную карциному яичников низкой степени злокачественности, плексиформные нейрофибромы, рак щитовидной железы и глиомы низкой степени злокачественности, с более ограниченными ответами при KRAS-мутантном раке поджелудочной железы или раке легких.

Известно, что злокачественные опухоли, которые часто метастазируют в головной мозг, например меланома и немелкоклеточный рак легкого, несут активирующие путь МАРК изменения, такие как мутация BRAF V600E и KRAS G12 (Cancer Genome Atlas N., Cell 2015;161:1681-96). Хотя активирующие мутации могут возникать на разных уровнях канонического пути, все они требуют передачи сигнала через регулируемую митогеном/внеклеточным сигналом киназу (MEK) для увеличения пролиферации и выживаемости (Schubert S., Shannon K., Bollag G., Nat Rev Cancer. 2007;7:295-308). Общая активация пути МАРК при злокачественных новообразованиях, а также центральное и нижестоящее расположение MEK также делают ингибиторы MEK представляющими потенциальный интерес для лечения внутрисрепных опухолей.

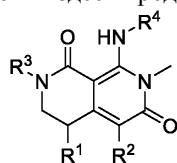
Гематоэнцефалические барьеры включают эндотелий церебральных микрососудов, образующий гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и эпителий сосудистых сплетений, образующий гематоликворный барьер (ГЛБ). Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является высокоселективным физическим, транспортным и метаболическим барьером, который отделяет ЦНС от крови. ГЭБ может препятствовать поступлению некоторых лекарственных средств в ткань головного мозга и, следовательно, является ограничивающим фактором в доставке многих периферически вводимых агентов в ЦНС. Эффективность многих молекулярно-направленных агентов при опухолях центральной нервной системы ограничена проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который состоит из монослоя эндотелиальных клеток, соединенных плотными контактами, которые служат физическим барьером, защищающим мозг. Кроме того, эти эндотелиальные клетки экспрессируют множество эффлюксных транспортеров, включая гликопротеин-P (P-gp) и белок резистентности рака молочной железы (BCRP), которые, как известно, исключают из мозга многие противораковые агенты (Ohtsuki and Terasaki, 2007, Pharm Res 24:1745-1758; Agarwal et al., 2011, Pharm Res 24:1745-1758). Подобно гематоэнцефалическому барьеру, гематоликворный барьер предотвращает проникновение большинства гемоконтактных веществ в мозг, при этом избирательно обеспечивая проникновение определенных веществ в мозг и способствуя выведению метаболитов мозга и продуктов метаболизма в кровь.

Таким образом, остается потребность в терапевтических средствах для лечения опухолей, опосредованных MEK, включая терапевтические средства, которые могут проникать через ГЭБ и/или ГЛБ и нацеливаться на опухоли в ЦНС.

### Краткое изложение сущности изобретения

В частности, здесь представлены соединения формулы I и формулы II и их фармацевтически приемлемые соли. Такие соединения могут ингибировать активность MEK, тем самым воздействуя на биологические функции, и могут быть полезны для лечения субъекта, имеющего MEK-ассоциированную опухоль. Здесь также предложены твердые формы 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Также предложены фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие соединения любой из описанных здесь формул и их фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть полезны для лечения субъекта, имеющего MEK-ассоциированную опухоль, отдельно или в комбинации с дополнительными противоопухолевыми терапиями. Здесь также предложены способы получения соединений, фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций в соответствии с любой из описанных здесь формул и их фармацевтически приемлемых солей, а также способы их применения. Это краткое изложение сущности дано для того, чтобы в упрощенной форме представить выбор концепций, которые далее рассмотрены ниже в подробном описании. Это краткое изложение сущности не предназначено для выявления ключевых признаков или основных признаков заявленного объекта, а также не предназначено для использования отдельно в качестве помощи в определении объема заявленного объекта.

Согласно одному воплощению изобретения здесь предложено соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

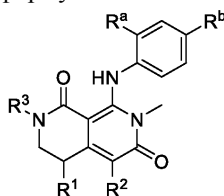
R<sup>1</sup> представляет собой H, Вг, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или фенил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген или CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-; и

R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-.

Также здесь предложено соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой H, Вг, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или фенил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген или CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-; и

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбраны из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-.

В одном воплощении здесь предложены твердые формы 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента.

В одном воплощении здесь предложены терапевтические способы и способы применения, включающие введение субъекту соединения любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения аномального клеточного роста, например опухоли, например MEK-ассоциированной опухоли, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения любой из описанных здесь формул могут быть введены в виде отдельных агентов или в комбинации с одной или более чем одной противора-

ковой терапией.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения аномального клеточного роста, например опухоли, например МЕК-ассоциированной опухоли, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту количества соединения любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с количеством дополнительного противоракового агента, которые вместе эффективны для лечения указанного аномального клеточного роста.

В одном воплощении здесь предложено соединение любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

В одном воплощении здесь предложено соединение любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аномального клеточного роста, например опухоли, например МЕК-ассоциированной опухоли.

В одном воплощении здесь предложено применение соединения любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения аномального клеточного роста, например опухоли, например МЕК-ассоциированной опухоли, у субъекта.

В одном воплощении здесь предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Каждое из воплощений соединений любой из описанных здесь формул может быть объединено с одним или более чем одним другим воплощением соединений любой из описанных здесь формул, не противоречащим воплощению(ям), с которым(и) оно объединено.

Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 1.

На фиг. 2 представлена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 2.

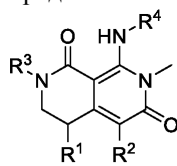
На фиг. 3 представлена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3.

На фиг. 4 представлена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке аморфного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 4.

На фиг. 5 представлена изотерма сорбции кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3.

#### Подробное описание изобретения

В одном аспекте согласно изобретению предложено соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой H, Вг, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил или фенил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген или СН<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил или (С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил)С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-; и

R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкила и С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-С(=О)-.

Используемые здесь формы единственного числа, когда они относятся к заместителям, включают ссылки на формы множественного числа, если не оговорено особо. Например, заместитель включает один или более чем один заместитель.

Для сложных химических названий, используемых здесь, группа заместителя обычно указывается перед группой, к которой она присоединена. Например, метоксиэтил содержит этильную основную цепь с метокси-заместителем.

Термин "галоген" означает -F (иногда называемый здесь как "фтор"), -Cl, -Вг и -I.

Использованный здесь термин "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" относится к насыщенному одновалентному углеводо-

родному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от одного до шести атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, вторбутил, трет-бутил, 2-метил-2-пропил, пентил, неопентил и гексил, но не ограничиваются ими.

Использованный здесь термин "гидрокси $C_1-C_6$ -алкил-" относится к  $C_1-C_6$ -алкильному радикалу, как определено здесь, где один из атомов водорода заменен гидроксигруппой.

Термин "гидрокси" относится к группе -ОН.

Термин " $C_3-C_6$ -циклоалкил" означает полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Использованный здесь термин "фтор $C_1-C_6$ -алкил" относится к  $C_1-C_6$ -алкильному радикалу, как определено здесь, где один, два или три атома водорода заменены одним, двумя или тремя атомами фтора соответственно. Примеры включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил, но не ограничиваются ими.

Использованный здесь термин " $C_1-C_6$ -алкокси" относится к  $C_1-C_6$ -алкильному радикалу, как определено здесь, который присоединен одинарной связью к атому кислорода, где радикал находится на атоме кислорода (т.е.  $C_1-C_6-O$ ). Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси и изопропокси, но не ограничиваются ими.

Использованный здесь термин "фтор $C_1-C_6$ -алкокси" относится к  $C_1-C_6$ -алкокси, как определено здесь, где один, два или три атома водорода заменены одним, двумя или тремя атомами фтора соответственно. Пример включает трифторметокси, но не ограничивается им.

Термин " $(C_3-C_6$ -циклоалкил) $C_1-C_6$ -алкокси-" относится к  $C_1-C_6$ -алкокси-, как определено здесь, где один из атомов водорода заменен на  $C_3-C_6$ -циклоалкильную группу, как определено здесь.

Использованный здесь термин " $C_1-C_6$ -алкилтио" относится к радикалу  $(C_1-C_6$ -алкил)S-, где  $C_1-C_6$ -алкильная часть является такой как определено здесь.

Использованный здесь термин "фтор $C_1-C_6$ -алкилтио" относится к  $C_1-C_6$ -алкилтиогруппе, как определено здесь, где один, два или три атома водорода заменены одним, двумя или тремя атомами фтора соответственно.

В одном воплощении формулы I R<sup>1</sup> представляет собой H.

В одном воплощении формулы I R<sup>1</sup> представляет собой Br.

В одном воплощении формулы I R<sup>1</sup> представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил. В одном воплощении формулы I R<sup>1</sup> представляет собой метил.

В одном воплощении формулы I R<sup>1</sup> представляет собой фенил.

В одном воплощении формулы I R<sup>2</sup> представляет собой H.

В одном воплощении R<sup>2</sup> представляет собой галоген.

В одном воплощении формулы I R<sup>2</sup> представляет собой F.

В одном воплощении формулы I R<sup>2</sup> представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы I R<sup>2</sup> представляет собой Br.

В одном воплощении формулы I R<sup>2</sup> представляет собой I.

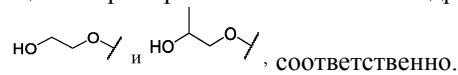
В одном воплощении формулы I R<sup>2</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>-.

В одном воплощении формулы I R<sup>1</sup> представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой H.

В одном воплощении формулы I R<sup>3</sup> представляет собой H.

В одном воплощении формулы I R<sup>3</sup> представляет собой гидрокси $C_1-C_6$ -алкил-. Неограничивающие примеры включают 2-гидроксиэтил.

В одном воплощении формулы I R<sup>3</sup> представляет собой гидрокси $C_1-C_6$ -алкокси-. Неограничивающие примеры включают 2-гидроксиэтокси и 2-гидроксипропокси, имеющие структуры:



В одном воплощении формулы I R<sup>3</sup> представляет собой  $C_1-C_6$ -алкокси. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, 1-метилэтокси и 2,2-диметилэтокси.

В одном воплощении формулы I R<sup>3</sup> представляет собой фтор $C_1-C_6$ -алкокси. Неограничивающий пример включает 2,2-дифторэтокси.

В одном воплощении формулы I R<sup>3</sup> представляет собой  $C_3-C_6$ -циклоалкил. Неограничивающий пример представляет собой циклопропил.

В одном воплощении формулы I R<sup>3</sup> представляет собой  $(C_3-C_6$ -циклоалкил) $C_1-C_6$ -алкокси-. Неограничивающий пример представляет собой циклопропилметокси.

В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, иода, этила, пропила, изопропила, метилтио, дифторметилтио, трифторметила, метокси, дифторметокси, циклопропила и  $C_1-C_6$ -алкил-C(=O)-.

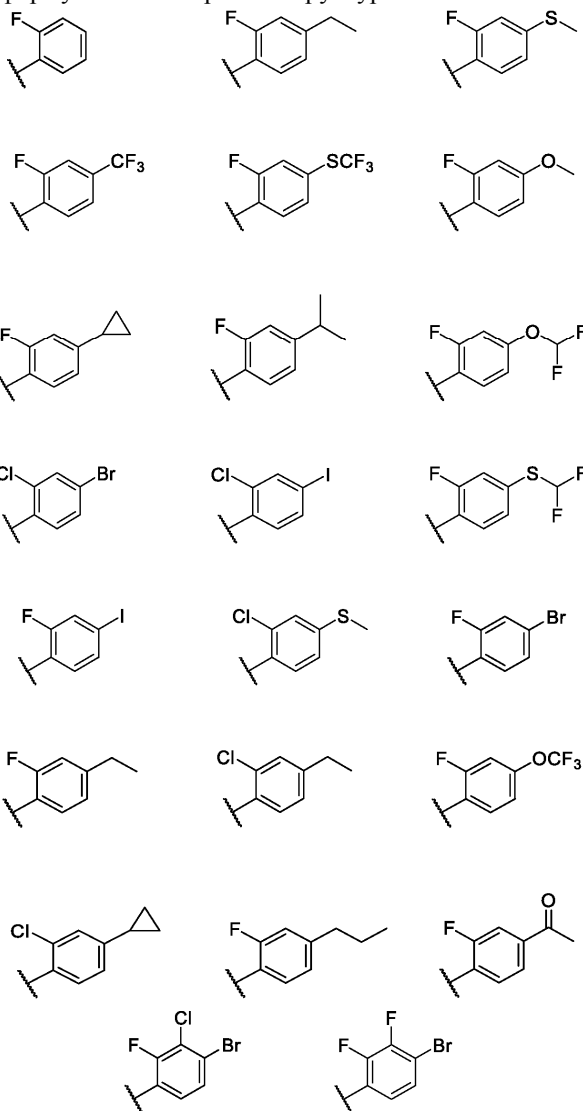
В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкилтио, фтор $C_1-C_6$ -алкилтио, фтор $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_3-C_6$ -циклоалкила и  $C_1-C_6$ -алкил-C(=O)-.

В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, йода, этила, пропила, изопропила, метилтио, дифторметилтио, трифторметила, метокси, дифторметокси, циклопропила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-.

В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1 заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-.

В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1 заместителем, выбранным из фтора, хлора, брома, йода, этила, пропила, изопропила, метилтио, дифторметилтио, трифторметила, метокси, дифторметокси, циклопропила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-.

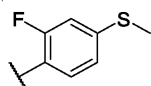
В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> выбран из структур



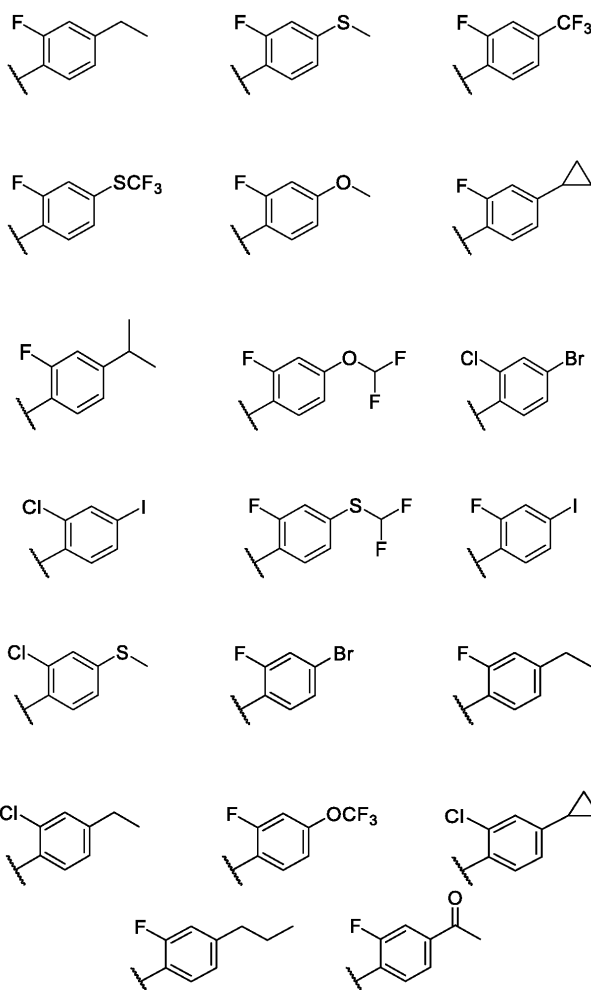
В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> представляет собой



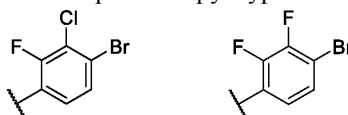
В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> представляет собой



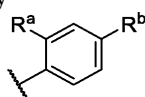
В одном воплощении формулы I R<sup>4</sup> выбран из структур



В одном воплощении формулы I  $R^4$  выбран из структур

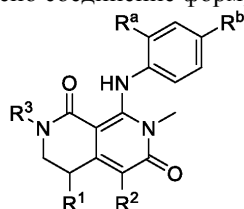


В одном воплощении  $R^4$  имеет структуру



где  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтио, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкилтио, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C(=O)$ -. В одном воплощении  $R^a$  представляет собой галоген. В одном воплощении  $R^b$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтио или фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси. В одном воплощении  $R^a$  представляет собой галоген, и  $R^b$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтио или фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси.

В одном воплощении здесь предложено соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой H, Br,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или фенил;

$R^2$  представляет собой H, галоген или  $CH_3$ -;

$R^3$  представляет собой H, гидроксид $C_1$ - $C_6$ -алкил-, гидроксид $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил) $C_1$ - $C_6$ -алкокси-; и





представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой H.

В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, и R<sup>b</sup> представляет собой фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил. В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, R<sup>b</sup> представляет собой фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, R<sup>1</sup> представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой H.

В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, и R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси. В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, R<sup>1</sup> представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой H.

В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, и R<sup>b</sup> представляет собой фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси. В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, R<sup>b</sup> представляет собой фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, R<sup>1</sup> представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой H.

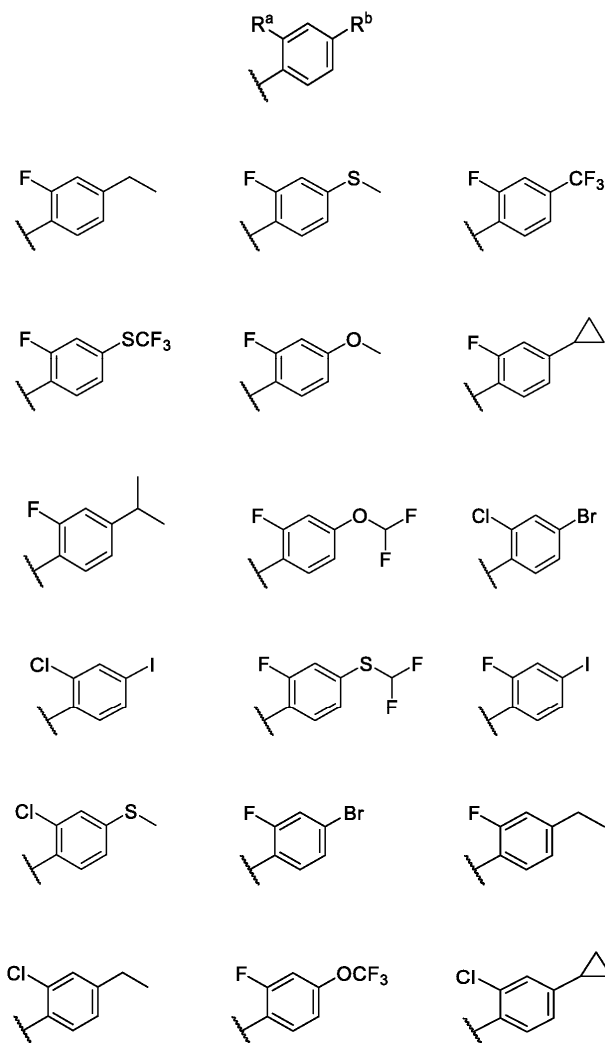
В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, и R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил. В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, R<sup>1</sup> представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой H.

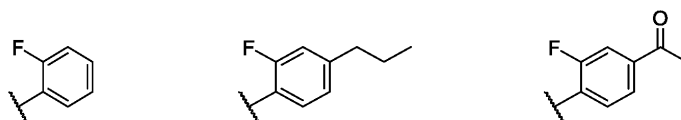
В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, и R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-. В одном воплощении формулы II R<sup>a</sup> представляет собой галоген, R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-, R<sup>1</sup> представляет собой H, и R<sup>2</sup> представляет собой H.

В одном воплощении формулы II R<sup>1</sup> представляет собой H, R<sup>2</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>-, R<sup>3</sup> представляет собой H или гидроксисC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, R<sup>a</sup> представляет собой галоген, и R<sup>b</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-.

В одном воплощении формулы II R<sup>1</sup> представляет собой H, R<sup>2</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>-, R<sup>3</sup> представляет собой H или гидроксисC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, R<sup>a</sup> представляет собой галоген, и R<sup>b</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио или фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси.

В одном воплощении любого из вышеописанных воплощений формулы II группа выбрана из структур





Термин "соединение", использованный здесь, подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур. Соединения, идентифицированные здесь по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, предназначены включать другие таутомерные формы, если не оговорено особо.

Соединения предложенных здесь формул могут иметь асимметрические атомы углерода. Углерод-углеродные связи соединений по изобретению могут быть обозначены здесь с использованием сплошной линии (—), сплошной клиновидной линии (▴) или пунктирной клиновидной линии (⋯▴).

Использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода предназначено для обозначения того, что включены все возможные стереоизомеры (например, соответствующие энантиомеры, рацемические смеси и так далее) по данному атому углерода. Использование либо сплошной, либо пунктирной клиновидной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода предназначено для обозначения того, что должен быть включен только показанный стереоизомер. Возможно, что соединения по изобретению могут содержать более одного асимметрического атома углерода. В таких соединениях использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода предназначено для обозначения того, что должны быть включены все возможные стереоизомеры и присоединенный стереоцентр. Например, если не оговорено особо, предусмотрено, что соединения по изобретению могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде их рацематов и смесей. Использование сплошной линии для изображения связей с одним или более чем одним асимметрическим атомом углерода в соединении по изобретению и использование сплошной или пунктирной клиновидной линии для изображения связей с другими асимметрическими атомами углерода в одном и том же соединении предназначено для обозначения того, что присутствует смесь диастереомеров.

Соединения по изобретению, которые имеют хиральные центры, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как рацематы, энантиомеры или диастереомеры.

Сtereoизомеры соединений предложенных здесь формул могут включать цис- и транс-изомеры, оптические изомеры, такие как R- и S-энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, атропоизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары).

Также включены соли присоединения кислот или оснований, где противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например DL-тарtrat или DL-аргинин.

Когда какой-либо рацемат кристаллизуется, возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (истинный рацемат), упомянутый выше, где образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимолярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где образуются две формы кристаллов в эквимолярных количествах, причем каждая содержит отдельный энантиомер.

Обычные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом или, в случае, когда соединение содержит кислотную или основную группировку, кислотой или основанием, таким как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и один или оба диастереоизомера превращены в соответствующий чистый энантиомер(энантиомеры) посредством способов, хорошо известных специалисту в данной области техники.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно ЖХВД, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает обогащенную смесь.

Сtereoизомерные конгломераты могут быть разделены посредством обычных методов, известных специалистам в данной области техники; см., например "Stereochemistry of Organic Compounds" E.L. Eliel (Wiley, New York, 1994), раскрытие которой включено здесь посредством ссылки во всей полноте.

Энантиомерная чистота соединений, описанных здесь, может быть выражена в виде энантиомерного избытка (ee), который указывает на степень, в которой образец содержит один энантиомер в более

высоких количествах, чем другой. Рацемическая смесь имеет ее 0%, в то время как индивидуальный полностью чистый энантиомер имеет ее 100%. Точно так же диастереомерная чистота может быть выражена в виде диастереомерного избытка (de).

Соединения по изобретению могут проявлять явления таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, а также кето- и енаминную форму, и геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы входят в объем соединений по изобретению. Таутомеры существуют в виде смесей комбинации таутомеров в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. Хотя может быть описан один таутомер, настоящее изобретение включает все таутомеры соединений представленных формул. Таутомер соединения формулы I может возникать, например, когда R<sup>3</sup> представляет собой водород, то есть



Кроме того, некоторые из соединений по изобретению могут образовывать атропоизомеры (например, замещенные биарилы). Атропоизомеры представляют собой конформационные стереоизомеры, которые возникают, когда вращение вокруг простой связи в молекуле предотвращается или значительно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, а заместители на обоих концах этой простой связи несимметричны. Взаимное превращение атропоизомеров происходит достаточно медленно, чтобы их можно было разделить и выделить в заданных условиях. Энергетический барьер для термической рацемизации может определяться стерическими препятствиями для свободного вращения вокруг одной или более чем одной связи, образующей хиральную ось.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, указанным в одной из приведенных формул, с той лишь разницей, что один или более чем один атом заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе.

Меченые изотопами соединения по изобретению обычно могут быть получены посредством обычных методов, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным здесь, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в другом случае.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F и <sup>36</sup>Cl, но не ограничиваются ими. Некоторые меченые изотопами соединения по изобретению, например соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H или <sup>14</sup>C, полезны в одном или обоих анализах распределения лекарственных средств или субстратов в тканях. Третирированный, то есть <sup>3</sup>H, и углерод-14, то есть <sup>14</sup>C, изотопы особенно предпочтительны ввиду легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть <sup>2</sup>H, может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, например, увеличенный период полувыведения in vivo или уменьшенная потребность в дозах, и, следовательно, в некоторых случаях может быть предпочтительным. Замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O и <sup>13</sup>N, может быть использовано в исследованиях посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом. Меченые изотопами соединения по изобретению обычно могут быть получены посредством проведения процедур, раскрытых в разделах "Схемы" и/или "Примеры" и "Получение" ниже, при замене не меченого изотопом реагента на меченый изотопом реагент.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например D<sub>2</sub>O (тяжелая вода), d<sup>6</sup>-ацетон, d<sup>6</sup>-DMSO (диметилсульфоксид).

Если не оговорено особо, все ссылки здесь на соединения по изобретению включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы, а также на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая их полиморфы, стереоизомеры и меченные изотопами варианты.

Соединения по изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, например, соли присоединения кислот и соли присоединения оснований соединений одной из представленных здесь формул. Использованный здесь термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства исходного соединения. Фраза "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)", использованная здесь, если не оговорено особо, включает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях формул, раскрытых здесь.

Например, соединения по изобретению, которые являются основными по природе, способны обра-

зывать большое количество солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто бывает желательно сначала выделить соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто превратить последнюю обратно в соединение в виде свободного основания посредством обработки щелочным реагентом, и затем превратить последнее свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислот основных соединений по настоящему изобретению могут быть получены посредством обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной неорганической или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают требуемую твердую соль. Требуемую кислую соль также можно осадить из раствора свободного основания в органическом растворителе посредством добавления к раствору соответствующей неорганической или органической кислоты.

Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат и памоат.

Примеры солей включают ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такой как хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрофосфат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолят, гликолиларсанилат, гептаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид,  $\gamma$ -гидроксibuтират, йодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетаты, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропионат, пиродифосфат, пиросульфат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат и валерат, но не ограничиваются ими.

Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, которые включают основную группировку, такую как аминогруппа, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше.

Альтернативно, полезные соединения, которые являются кислыми по природе, могут быть способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли натрия и калия. Все эти соли получают посредством обычных методов. Химические основания, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей по настоящему изобретению, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные основные соли с кислыми соединениями по настоящему описанию. Эти соли могут быть получены посредством любого подходящего способа, например посредством обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксидом щелочного металла или гидроксидом щелочноземельного металла или тому подобным. Эти соли также могут быть получены посредством обработки соответствующих кислых соединений водным раствором, содержащим требуемые фармакологически приемлемые катионы, и затем посредством упаривания полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они также могут быть получены посредством смешивания растворов кислых соединений в низших спиртах и требуемого алкоксида щелочного металла вместе и затем посредством упаривания полученного раствора досуха таким же образом, как и раньше. В любом случае предпочтительно использовать стехиометрические количества реагентов, чтобы гарантировать полноту взаимодействия и максимальные выходы требуемого конечного продукта.

Химические основания, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений по изобретению, которые являются кислыми по природе, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные основные соли с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочноземельных металлов (например, кальция и магния), аммонийные соли или водорастворимые соли

присоединения амина, такие как N-метилглюкамин (меглумин) и низшие алканоламмонийные и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов, но не ограничиваются ими.

Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например гемисульфаты и гемикальциевые соли.

Обзор подходящих солей см. в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению и формы взаимопревращающихся солей и свободных оснований известны специалисту в данной области техники.

Соли по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники. Фармацевтически приемлемая соль соединений по изобретению может быть легко получена посредством смешивания вместе растворов соединения и требуемой кислоты или основания, как целесообразно. Соль может выпадать в осадок из раствора и может быть собрана посредством фильтрования или может быть выделена посредством выпаривания растворителя. Степень ионизации соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по изобретению в форме свободного основания, имеющие основную функциональную группу, могут быть превращены в соли присоединения кислот посредством обработки стехиометрическим избытком соответствующей кислоты. Соли присоединения кислот соединений по изобретению могут быть повторно превращены в соответствующее свободное основание посредством обработки стехиометрическим избытком подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, обычно в присутствии водного растворителя и при температуре от приблизительно 0 до 100°C. Форма свободного основания может быть выделена посредством стандартных способов, таких как экстракция органическим растворителем. Кроме того, соли присоединения кислот соединений по изобретению могут быть взаимозаменяемы за счет использования преимущества различной растворимости солей, летучести или кислотности кислот или путем обработки соответствующе нагруженной ионообменной смолой. Например, на обмен может повлиять взаимодействие соли соединений по изобретению с небольшим стехиометрическим избытком кислоты с более низким рК, чем у кислотного компонента исходной соли. Это превращение обычно проводят при температуре от приблизительно 0°C до точки кипения растворителя, используемого в качестве среды для проведения этой процедуры. Подобные обмены возможны с солями присоединения оснований, обычно посредством промежуточного образования формы свободного основания.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако когда растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нестехиометрия будет нормой. Термин "сольват" используют здесь для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более чем одну молекулу фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используют, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают гидраты и сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-DMSO (диметилсульфоксид).

Изобретение также относится к пролекарствам соединений формул, представленных здесь. Таким образом, некоторые производные соединений по изобретению, которые сами по себе могут обладать небольшой фармакологической активностью или не иметь ее, при введении пациенту могут быть превращены в соединения по изобретению, например посредством гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительная информация о применении пролекарств может быть найдена в "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella); "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association), и Guarino, V.R.; Stella, V.J.: Biotech Pharm. Aspects 2007 5 (Pt2) 133-187; и J. Rautio et al. Nature Reviews Drug Discovery, 17, 559-587 (2018), описания которых включены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

Пролекарства в соответствии с изобретением могут быть получены, например, посредством замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, определенными группировками, известными специалистам в данной области техники как "прогруппировки", как описано, например в "Design of Prodrugs" Н Bundgaard (Elsevier, 1985), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей полноте.

Некоторые неограничивающие примеры пролекарств согласно изобретению включают:

- (1) когда соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH), то его сложный эфир, например с заменой водорода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;
- (2) когда соединение содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его простой эфир, например с заменой водорода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканолоксиметилом или группой простого фосфатного эфира; и
- (3) когда соединение содержит первичную или вторичную функциональную аминогруппу (-NH<sub>2</sub> или -NHR, где R не является H), то его амид, например с заменой одного или обоих атомов водорода

подходящей метаболически лабильной группой, такой как амид, карбамат, мочеви́на, фосфонат, сульфат и так далее.

Дополнительные примеры заменяющих групп в соответствии с предыдущими примерами и примерами других типов пролекарств могут быть найдены в вышеупомянутых ссылках.

Наконец, некоторые соединения по изобретению сами могут действовать в качестве пролекарств других соединений по изобретению.

В объем изобретения также включены метаболиты соединений описанных здесь формул, то есть соединения, образующиеся *in vivo* при введении лекарственного средства, часто посредством окисления или деалкилирования. Некоторые примеры метаболитов в соответствии с изобретением включают, без ограничений:

1) когда соединение по изобретению содержит алкильную группу, его гидроксилалкильное производное (-CH > -COH);

2) когда соединение по изобретению содержит алкоксигруппу, его гидроксильное производное (-OR -> -OH);

3) когда соединение по изобретению содержит третичную аминогруппу, его вторичное аминопроизводное (-NRR' -> -NHR или -NHR');

4) когда соединение по изобретению содержит вторичную аминогруппу, его первичное производное (-NHR -> -NH<sub>2</sub>);

5) когда соединение по изобретению содержит фенильную группировку, его фенольное производное (-Ph -> -PhOH);

6) когда соединение по изобретению содержит амидную группу, его карбоксильное производное (-CONH<sub>2</sub> -> COOH); и

7) когда соединение содержит гидрокси- или карбоксильную группу, соединение может быть метаболизировано посредством конъюгации, например с глюкуроновой кислотой, с образованием глюкуронида. Существуют и другие пути конъюгативного метаболизма. Эти пути часто называют 2 фазой метаболизма, и они включают, например, сульфатирование или ацетилирование. Другие функциональные группы, такие как группы NH, также могут быть подвергнуты конъюгации.

В одном воплощении здесь предложены твердые формы 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. В одном воплощении твердая форма представляет собой кристаллическую форму. В другом воплощении твердая форма представляет собой аморфную форму.

Использованный здесь термин "кристаллический" означает наличие регулярно повторяющегося расположения молекул или плоскостей внешней поверхности. Одно соединение может давать множество кристаллических форм, где каждая форма имеет различные и четко выраженные физические свойства в твердом состоянии, такие как различные профили растворимости, скорости растворения, температуры плавления, текучесть и/или различные пики дифракции рентгеновского излучения. Различия в физических свойствах могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, сжимаемость и плотность (которые могут быть важны при приготовлении препаратов и изготовлении продуктов) и скорость растворения (которая может быть важным фактором биодоступности).

Термин "аморфный" относится к состоянию, в котором у вещества отсутствует дальний порядок на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, оно может проявлять физические свойства твердого тела или жидкости. Обычно такие вещества не дают характерных картин дифракции рентгеновских лучей и, хотя и проявляют свойства твердого тела, более точно описываются как жидкость. При нагревании происходит переход от твердых свойств к жидким, который характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка ("стеклование").

Существует ряд аналитических методов, которые может использовать специалист в области химии твердого тела для анализа твердых форм. Дифракция рентгеновских лучей на порошке также может быть пригодна для определения количества кристаллической твердой формы (или форм) в смеси. При дифракции рентгеновских лучей на порошке рентгеновские лучи направляются на кристаллический порошок, и интенсивность дифрагированных рентгеновских лучей измеряется как функция угла между источником рентгеновских лучей и лучом, дифрагированным образцом. Интенсивность этих дифрагированных рентгеновских лучей может быть отображена на графике в виде пиков, где ось X представляет собой угол (он известен как угол "2-тета") между источником рентгеновских лучей и дифрагированными рентгеновскими лучами, а ось Y представляет собой интенсивность дифрагированных рентгеновских лучей. Этот график называю картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке или дифрактограммой. Разные кристаллические твердые формы демонстрируют разные дифрактограммы, поскольку расположение пиков на оси X является свойством твердотельной структуры кристалла.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что типичная погрешность величины пика 2-тета по оси X на дифрактограмме составляет порядка плюс-минус 0,2 градуса 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета). Так, например, дифракционный пик, который появляется при "примерно 18,0 градусах 2-тета", означает, что пик появляется при 18,0 градусах  $\pm 0,2$  градуса 2-тета, то есть он может находиться в диапа-

зоне от 17,8 градусов 2-тета до 18,2 градусов 2-тета при измерении на большинстве рентгеновских дифрактометров при большинстве условий. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что относительные интенсивности пиков будут демонстрировать разброс показаний между приборами, а также разброс, обусловленный степенью кристалличности, предпочтительной ориентацией, поверхностью подготовленного образца и другими факторами, известными специалистам в данной области техники, и их следует рассматривать только как качественные показатели. Соответственно, использованный здесь термин "по существу такой же" применительно к положениям пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке означает, что типичный разброс в положении пиков и интенсивности составляет порядка  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

Дифракция рентгеновских лучей на порошке является лишь одним из нескольких аналитических методов, которые можно использовать для характеристики и/или идентификации кристаллических твердых форм. Спектроскопические методы, такие как рамановская (включая рамановскую микроскопию), инфракрасная и твердотельная ЯМР-спектроскопия, могут быть использованы для характеристики и/или идентификации кристаллических твердых форм. Эти методы также могут быть использованы для определения количества одной или более чем одной кристаллической твердой формы в смеси, а величины пиков также могут быть указаны с определением "примерно" перед величинами пиков.

Использованный здесь термин "безводный" относится к кристаллической форме без молекул какого-либо растворителя или воды в кристаллической решетке.

Термин "гидрат" относится к сольвату, содержащему соединение и стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды. Термин "моногидрат" относится к гидрату, содержащему одну молекулу воды на молекулу соединения (т.е. стехиометрия воды к соединению составляет 1:1).

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 1.

В одном воплощении кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 1, характеризуется дифракцией рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) (2-тета).

В табл. X представлен перечень пиков ДРЛП для кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 1, в градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

Таблица X

Угол (градусы 2-тета)	Относительная интенсивность (%)
5,0	8,1
8,7	7,5
9,3	18,3
10,8	100,0
14,5	8,1
15,3	17,4
18,8	9,9
20,5	8,4

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 1, имеющий картину ДРЛП, содержащую характеристические пики при 5,0; 8,7; 9,3; 10,8; 14,5; 15,3; 18,8 и 20,5 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 1, имеющий картину ДРЛП, содержащую пики при величинах 2-тета по существу таких же, как показано на фиг. 1.

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2.

В одном воплощении кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2, характеризуется дифракцией рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) (2-тета). В одном воплощении анализ с помощью ДРЛП кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 2, проводят при 25°C и относительной влажности ниже 10%, например как описано в примере 77.

В табл. Y представлен перечень пиков ДРЛП для кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-

(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 2, в градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

Таблица Y

Угол (градусы 2-тета)	Относительная интенсивность (%)
7,1	5,2
9,4	100,0
12,4	8,8
12,8	5,1
14,3	14,2
15,6	14,8
16,4	3,9
17,4	5,3
18,5	7,3
18,9	43,4
19,5	17,7
19,9	35,2
21,1	20,7
21,4	7,9
23,2	12,1
23,7	9,1
24,8	6,2
25,6	31,2
27,6	8,5
30,3	4,6
33,2	5,5
33,5	5,3
37,5	6,6

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2, имеющий картину ДРЛП, содержащую характеристические пики при 7,1; 9,4; 12,4; 12,8; 14,3; 15,6; 16,4; 17,4; 18,5; 18,9; 19,5; 19,9; 21,1; 21,4; 23,2; 23,7; 24,8; 25,6; 27,6; 30,3; 33,2; 33,5 и 37,5 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2, имеющий картину ДРЛП, содержащую пики при величинах 2-тета по существу таких же, как показано на фиг. 2.

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3.

В одном воплощении кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, характеризуется дифракцией рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) (2-тета). В одном воплощении анализ с помощью ДРЛП кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, проводят при 25°C и относительной влажности выше 30%.

В табл. Z представлен перечень пиков ДРЛП для кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, в градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).



Таблица Z

Угол (градусы 2-тета)	Относительная интенсивность (%)
6,9	10,0
9,1	100,0
11,8	6,0
12,0	21,1
13,7	11,6
14,0	18,1
15,2	31,2
15,8	4,3
18,0	72,2
18,3	19,3
19,0	27,7
19,3	7,6
20,2	37,2
20,9	8,8
21,6	49,2
22,6	19,2
23,6	30,5
24,0	27,9
24,9	18,1
25,2	12,3
25,8	69,7
27,5	32,0
28,1	11,5
28,4	5,9
29,8	15,0
30,9	11,2
31,7	6,2
32,3	7,3
36,5	13,2

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтоксид)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, имеющий картину ДРЛП, содержащую характеристические пики при 13,7; 18,0 и 18,3 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтоксид)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, имеющий картину ДРЛП, содержащую характеристические пики при 6,9; 9,1; 13,7; 18,0 и 18,3 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтоксид)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, имеющий картину ДРЛП, содержащую характеристические пики при 6,9; 9,1; 11,8; 12,0; 13,7; 14,0; 15,2; 15,8; 18,0; 18,3; 19,0; 19,3; 20,2; 20,9; 21,6; 22,6; 23,6; 24,0; 24,9; 25,2; 25,8; 27,5; 28,1; 28,4; 29,8; 30,9; 31,7; 32,3 и 36,5 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

В одном воплощении согласно изобретению предложен кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтоксид)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, имеющий картину ДРЛП, содержащую пики при величинах 2-тета по существу таких же, как показано на фиг. 3.

В одном воплощении согласно изобретению предложен аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион, форма 4.

В одном воплощении аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион, форма 4, характеризуется дифракцией рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) (2-тета).

В одном воплощении согласно изобретению предложен аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион, форма 4, имеющий картину ДРЛП, содержащую пики при величинах 2-тета по существу таких же, как показано на фиг. 4.

В изобретении также предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными средствами.

Соединения формулы I и формулы II и их фармацевтически приемлемые соли применимы для лечения заболеваний и расстройств, которые можно лечить с помощью ингибитора киназы MEK, таких как MEK-ассоциированные заболевания и расстройства, например, для лечения аномального клеточного роста, такого как опухоли, например MEK-ассоциированные опухоли. Способность соединений формулы I и формулы II и их фармацевтически приемлемых солей действовать в качестве ингибиторов MEK может быть продемонстрирована с помощью анализа, описанного в примере А. Значения IC<sub>50</sub> показаны в табл. А.

Соответственно, в одном воплощении здесь предложен способ лечения опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении опухоль представляет собой MEK-ассоциированную опухоль.

Использованные здесь термины "ингибитор киназы MEK" и "ингибитор MEK" используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, которое ингибирует ферменты киназы митоген-активируемой протеинкиназы MEK1 и/или MEK2.

Термины "MEK-ассоциированный" и "MEK-опосредованный" используются взаимозаменяемо и относятся к заболеванию или расстройству, имеющему конститутивную активацию киназы MEK, которые можно лечить с помощью ингибитора MEK. Примеры включают MEK-ассоциированный аномальный клеточный рост, например MEK-ассоциированные опухоли, например виды MEK-ассоциированного рака. В одном воплощении термин "MEK-ассоциированный" относится к заболеванию или расстройству, имеющему нарушение регуляции экспрессии или активности киназы MEK или нарушение регуляции гена BRAF или киназы BRAF.

Фраза "нарушение регуляции экспрессии или активности киназы MEK" относится к амплификации гена, которая приводит к сверхэкспрессии белка MEK или к аутокринной активности, возникающей в результате сверхэкспрессии гена MEK в клетке, что приводит к патологическому увеличению активности киназного домена белка MEK (например, конститутивно активного киназного домена белка MEK) в клетке.

Фраза "нарушение регуляции гена BRAF или киназы BRAF" относится к генетической мутации (например, транслокации гена BRAF, которая приводит к экспрессии слитого белка, делеции в гене BRAF, которая приводит к экспрессии белка BRAF, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком BRAF дикого типа, или мутации в гене BRAF, которая приводит к экспрессии белка BRAF с одной или более чем одной точечной мутацией по сравнению с белком BRAF дикого типа). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена BRAF, белка BRAF или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию в гене BRAF, кодирующем белок BRAF, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном BRAF, который не содержит мутации. Например, нарушение регуляции гена BRAF, белка BRAF, или экспрессии, или активности или уровня любого из них может быть результатом транслокации гена или хромосомы, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть BRAF, которая включает функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не являющегося BRAF).

В одном воплощении MEK-ассоциированное заболевание или расстройство имеет активирующую мутацию BRAF. В одном воплощении MEK-ассоциированное заболевание или расстройство представляет собой MEK-ассоциированный рак, имеющий активирующую мутацию BRAF. Неограничивающие примеры мутаций BRAF включают мутации BRAF V600, например V600E, V600D, V600K, V600R и V600S. В одном воплощении мутация BRAF представляет собой мутацию V600E. В одном воплощении мутация BRAF представляет собой мутацию V600K.

В одном воплощении MEK-ассоциированное заболевание или расстройство представляет собой MEK-ассоциированную опухоль, имеющую одно или более чем одно слияние BRAF, которое приводит к конститутивной активации и трансформации киназы, включая KIAA11549-BRAF, MKRN1-BRAF, TRIM24-BRAF, AGAP3-BRAF, ZC3HAV1-BRAF, AKAP9-BRAF, CCDC6-BRAF, AGK-BRAF, EPS15-BRAF, NUP214-BRAF, ARMC10-BRAF, BTF3L4-BRAF, GHR-BRAF, ZC3HAV1-BRAF, ZNF767-BRAF, CCDC91-BRAF, DYNC112-BRAF, ZKSCAN1-BRAF, GTF2I-BRAF, MZT1-BRAF, RAD18-BRAF, CUX1-

BRAF, SLC12A7-BRAF, MYRIP-BRAF, SND1-BRAF, NUB1-BRAF, KLHL7-BRAF, TANK-BRAF, RBMS3-BRAF, STRN3-BRAF, STK35-BRAF, ETFA-BRAF, SVOPL-BRAF, JHDM1D-BRAF или BCAP29-BRAF, но не ограничиваясь ими.

В одном воплощении MEK-ассоциированное заболевание или расстройство представляет собой MEK-ассоциированную опухоль, имеющую слитый белок BRAF, где опухоль представляет собой карциному молочной железы (например, инвазивную протоковую карциному молочной железы), колоректальную карциному (например, аденокарциному толстой кишки), карциному пищевода (например, аденокарциному пищевода), глиому (например, десмопластическую инфантильную ганглиоглиому головного мозга, пилоцитарную астроцитому головного мозга, плеоморфную ксантоастроцитому головного мозга, глиому спинного мозга низкой степени злокачественности (неуточненную), анапластическую олигодендроглиому, анапластическую ганглиоглиому), карциному головы и шеи (например, нейроэндокринную карциному головы и шеи), карциному легких (например, аденокарциному легкого, немелкоклеточный рак легкого (неуточненный)), меланому (например, шпидоидную меланому кожи, нешпидоидную меланому слизистой оболочки, шпидоидную меланому кожи, меланому неизвестной первичной локализации, нешпидоидную меланому кожи), карциному поджелудочной железы (например, аденокарциному, ацинарно-клеточную карциному поджелудочной железы), карциному предстательной железы (например, ацинарную аденокарциному предстательной железы), саркому (злокачественную солидную фиброзную опухоль), карциному щитовидной железы (папиллярную карциному щитовидной железы), карциному неизвестной первичной локализации (например, аденокарциному неизвестной первичной локализации), мезотелиому плевры, аденокарциному прямой кишки, карциному эндометрия матки (например, аденокарциному эндометрия матки (неуточненную)) или серозную карциному яичника.

В одном воплощении MEK-ассоциированный рак выбран из видов рака с наличием слитых белков BRAF, описанных в табл. 1 (J.S. Ross, et al., Int. J. Cancer: 138, 881-890 (2016)).

Таблица 1. Примеры партнеров слияния BRAF и видов рака

Группа опухолей	Гистология	Тип опухоли	Слияние
карцинома молочной железы			<i>BCAP29-BRAF</i>
карцинома молочной железы	карцинома молочной железы	метастатическая	<i>KIAA11549-BRAF</i>
колоректальная карцинома	аденокарцинома толстой кишки	первичная	<i>MKRN1-BRAF</i>
колоректальная карцинома	аденокарцинома толстой кишки	метастатическая	<i>TRIM24-BRAF</i>
колоректальная карцинома	аденокарцинома толстой кишки	первичная	<i>AGAP3-BRAF</i>
карцинома пищевода	аденокарцинома пищевода	первичная	<i>ZC3HAV1-BRAF</i>

глиома	десмопластическая инфантильная ганглиоглиома головного мозга	первичная	<i>KIAA11549-BRAF</i>
глиома	пилоцитарная астроцитомы головного мозга	первичная	<i>KIAA11549-BRAF</i>
глиома	плеоморфная ксантоастроцитомы головного мозга	первичная	<i>KIAA11549-BRAF</i>
глиома	глиома спинного мозга низкой степени злокачественности (неуточненная)	первичная	<i>KIAA11549-BRAF</i>
глиома	пилоцитарная астроцитомы головного мозга	первичная	<i>AKAP9-BRAF</i>
глиома	плеоморфная ксантоастроцитомы головного мозга	первичная	<i>CCDC6-BRAF</i>
глиома	плеоморфная ксантоастроцитомы головного мозга	первичная	<i>AGK-BRAF</i>
глиома	непилоцитарная; анапластическая олигодендроглиома	первичная	<i>AGK-BRAF</i>
глиома	непилоцитарная; анапластическая ганглиоглиома	первичная	<i>KIAA11549-BRAF</i>
карцинома головы и шеи	нейроэндокринная карцинома головы и шеи	первичная	<i>MKRN1-BRAF</i>
карцинома легких	аденокарцинома легкого	метастатическая	<i>EPS15-BRAF</i>

карцинома легких	немелкоклеточный рак легкого (неуточненный)	первичная	<i>NUP214-BRAF</i>
карцинома легких	аденокарцинома легкого	первичная	<i>ARMC10-BRAF</i>
карцинома легких	аденокарцинома легкого	первичная	<i>BTF3L4-BRAF</i>
карцинома легких	аденокарцинома легкого	первичная	<i>AGK-BRAF</i>
карцинома легких	аденокарцинома легкого	метастатическая	<i>GHR-BRAF</i>
карцинома легких	аденокарцинома легкого	первичная	<i>ZC3HAV1-BRAF</i>
карцинома легких	немелкоклеточный рак легкого (неуточненный)	первичная	<i>TRIM224-BRAF</i>
меланома	шпиццидная меланома кожи	первичная	<i>TRIM24-BRAF</i>
меланома	нешпиццидная меланома слизистой оболочки	метастатическая	<i>ZNF767-BRAF</i>
меланома	нешпиццидная меланома кожи	метастатическая	<i>CCDC91-BRAF</i>
меланома	шпиццидная меланома кожи	первичная	<i>DYNC112-BRAF</i>
меланома	шпиццидная меланома кожи	метастатическая	<i>AKAP9-BRAF</i>
меланома	шпиццидная меланома кожи	метастатическая	<i>ZKSCAN1-BRAF</i>
меланома	меланома неизвестной первичной локализации	метастатическая	<i>GTF2I-BRAF</i>
меланома	нешпиццидная меланома кожи	метастатическая	<i>AGAP3-BRAF</i>
меланома	шпиццидная меланома кожи	метастатическая	<i>AGK-BRAF</i>
меланома	шпиццидная меланома кожи	метастатическая	<i>MZT1-BRAF</i>
меланома	нешпиццидная меланома кожи	первичная	<i>RAD18-BRAF</i>

меланома	шпицоидная меланома кожи	метастатическая	<i>CUX1-BRAF</i>
меланома	шпицоидная меланома кожи	метастатическая	<i>SLC12A7-BRAF</i>
карцинома поджелудочной железы	аденокарцинома протоков поджелудочной железы	первичная	<i>MYRIP-BRAF</i>
карцинома поджелудочной железы	ацинарно-клеточная карцинома поджелудочной железы	метастатическая	<i>SND1-BRAF</i>
карцинома предстательной железы	ацинарная аденокарцинома предстательной железы	метастатическая	<i>NUB1-BRAF</i>
саркома	злокачественная солидная фиброзная опухоль	первичная	<i>KIAA1549-BRAF</i>
карцинома щитовидной железы	папиллярная карцинома щитовидной железы	первичная	<i>KLHL7-BRAF</i>
карцинома щитовидной железы	папиллярная карцинома щитовидной железы	первичная	<i>TANK-BRAF</i>
карцинома щитовидной железы	папиллярная карцинома щитовидной железы	метастатическая	<i>RBMS3-BRAF</i>
карцинома неизвестной первичной локализации	аденокарцинома неизвестной первичной локализации	метастатическая	<i>STRN3-BRAF</i>
карцинома неизвестной первичной локализации	карцинома неизвестной первичной локализации (неуточненная)	метастатическая	<i>SND1-BRAF</i>
мезотелиома плевры	мезотелиома плевры	первичная	<i>STK35-BRAF</i>
аденокарцинома прямой кишки	аденокарцинома прямой кишки	метастатическая	<i>ETFA-BRAF</i>
карцинома эндометрия матки	аденокарцинома эндометрия матки (неуточненная)	метастатическая	<i>SVOPL-BRAF</i>
серозная карцинома яичника	серозная карцинома яичника	метастатическая	<i>JHDM1D-BRAF</i>

В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль представляет собой опухоль с BRAF дикого типа.

Термин "дикий тип" описывает нуклеиновую кислоту (например, ген BRAF или мРНК BRAF), которая обычно встречается у субъекта, не имеющего заболевания или расстройства, связанного с эталонной нуклеиновой кислотой или белком.

Термин "BRAF дикого типа" описывает нуклеиновую кислоту BRAF (например, ген BRAF или мРНК BRAF) или белок BRAF, который встречается у субъекта, у которого нет активирующей BRAF-мутации.

Использованный здесь термин "аномальный клеточный рост", если не оговорено особо, относится к росту клеток, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например, потери контактного ингибирования), например опухоли. Аномальный клеточный рост может быть доброкачественным (нераковым) или злокачественным (раковым).

Термины "рак" или "раковый" относятся к любому злокачественному и/или инвазивному росту или опухоли, вызванной аномальным клеточным ростом. Рак включает первичный рак, который возникает в определенном месте организма, метастатический рак, который распространился из места, где он зародился, в другие части организма, рецидив исходного первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, который представляет собой новый первичный рак у пациента, в анамнезе которого уже был рак другого типа, отличного от второго первичного рака. Рак включает солидные опухоли, названные по типу клеток, которые их образуют, рак крови, костного мозга или лимфатической системы. Сплошная опухоль представляет собой аномальный рост или массу ткани, которая обычно не содержит кист или участков с жидкостью. Примерами сплошных опухолей являются саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкозы (виды рака крови) обычно не образуют сплошных опухолей (National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

Использованные здесь термины "лечить" или "лечение" относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Полезные или желательные клинические результаты включают облегчение, полное или частичное, симптомов, связанных с заболеванием, или расстройством, или состоянием, уменьшение степени тяжести заболевания, стабилизированного (т.е. без ухудшений) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния (например, одного или более чем одного симптома заболевания) и ремиссию (как частичную, так и полную), как обнаружимые, так и необнаружимые, но не ограничиваются ими.

Использованный здесь термин "лечить" или "лечение" рака означает введение соединения по настоящему изобретению субъекту, страдающему от рака или у которого диагностирован рак, для достижения по меньшей мере одного положительного терапевтического эффекта, такого как, например уменьшение количества раковых клеток, уменьшение размера опухоли, снижение скорости инфильтрации раковых клеток в периферические органы или снижение скорости метастазирования опухоли или роста опухоли, реверсия, облегчение или ингибирование прогрессирования расстройства или состояния, к которым применяется этот термин, или одного или более чем одного симптома такого расстройства или состояния. Использованный здесь термин "лечение", если не оговорено особо, относится к действию по лечению, как это "лечение" определено непосредственно выше. Термин "лечение" также включает адьювантное и неадьювантное лечение субъекта.

Для целей данного изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают одно или более чем одно из следующего: уменьшение пролиферации (или разрушение) неопластических или раковых клеток; ингибирование метастазов или неопластических клеток; сокращение или уменьшение размера опухоли; увеличение периода ремиссии для субъекта (например, по сравнению с одним или более чем одним показателем у субъекта, имеющего сходный рак, не получавшего лечения или получавшего другое лечение, или по сравнению с одним или более чем одним показателем у того же субъекта до начала лечения); уменьшение симптомов, вызванных раком; повышение качества жизни больных раком; снижение дозы других лекарств, необходимых для лечения рака; задержка прогрессирования рака; излечение рака; преодоление одного или более чем одного механизма резистентности рака; и/или увеличение выживаемости больных раком, но не ограничиваются ими. Положительные терапевтические эффекты при раке можно измерить несколькими способами (см., например, W.A. Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1:1S-10S (2009)). Например, в отношении ингибирования роста опухоли (T/C) согласно стандартам Национального института онкологии (NCI) критерий T/C меньше или равный 42% является минимальным уровнем противоопухолевой активности. T/C менее 10% считается высоким уровнем противоопухолевой активности, где T/C (%) представляет собой средний объем опухоли в группе лечения/средний объем опухоли контроля×100.

В одном воплощении лечение, осуществляемое с помощью введения соединения по изобретению, определяют с учетом любого из следующего: частичный ответ (ЧО), полный ответ (ПО), общий ответ (ОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП), выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ) и общая выживаемость (ОВ). ВБП, также называемое "время до прогрессирования опухоли", показывает промежуток времени во время и после лечения, в течение которого опухоль не растет, и включает промежуток времени, в течение которого пациенты испытывали ПО или ЧО, а также промежуток времени, в течение которого пациенты испытывали стабилизацию заболевания (СЗ). ВБПЗ относится к промежутку времени во время и после лечения, в течение которого пациент избавлен от болезни. ОВ относится к уве-

личению продолжительности жизни по сравнению с наивными или не получавшими лечения субъектами или пациентами. В одном воплощении ответом на лечение соединением по изобретению является любой критерий из ЧО, ПО, ОО, ВБП, ВБПЗ или ОВ, который оценивается с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST) 1.1.

Схема лечения соединением по изобретению, которая эффективна для лечения больного раком, может варьировать в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст и вес пациента и способность терапии вызывать противоопухолевый ответ у субъекта. Хотя воплощение любого из аспектов изобретения может не быть эффективным для достижения положительного терапевтического эффекта у каждого субъекта, оно должно действовать в отношении статистически значимого числа субъектов, определяемого посредством любого статистического критерия, известного в данной области техники, такого как t-критерий Стьюдента, критерий согласия, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса (H-критерий), критерий Джонкхиера-Терпстра и критерий Уилкоксона.

Термины "схема лечения", "протокол дозирования" и "режим дозирования" используют взаимозаменяемо для обозначения дозы и времени введения соединения по изобретению, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом.

"Улучшение" означает уменьшение или облегчение одного или более чем одного симптома при лечении комбинацией, описанной здесь, по сравнению с отсутствием введения комбинации. "Улучшение" также включает сокращение или уменьшение продолжительности проявления симптома.

Использованный здесь термин "субъект" относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как люди. В одном воплощении субъект испытал и/или имел признаки по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предупреждению. В одном воплощении у субъекта была выявлена или диагностирована МЕК-ассоциированная опухоль (например, согласно результатам определения с применением анализа или набора, одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). В одном воплощении субъект имеет МЕК-ассоциированную опухоль, которая является положительной в отношении мутации BRAF (например, как определено с применением анализа или набора, одобренного регуляторным органом). Субъект может представлять собой субъекта, в опухолях которого имеется мутация МЕК (например, если опухоль идентифицирована как таковая с применением набора или анализа, одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA). В одном воплощении у субъекта подозревают наличие МЕК-ассоциированной опухоли. В одном воплощении субъект имеет запись в медицинской карте, указывающую на наличие у субъекта МЕК-ассоциированной опухоли, которая имеет мутацию BRAF (и возможно запись в медицинской карте указывает, что субъекта следует лечить с применением любой из композиций, предложенных здесь). В одном воплощении субъектом является человек. В одном воплощении субъект-человек является субъектом детского возраста.

Использованный здесь термин "субъект детского возраста" относится к субъекту в возрасте до 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин "детского возраста" может быть дополнительно разделен на различные подгруппы, включающие: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года (до двадцать второго дня рождения, но не включая его)). Berhman R.E., Kliegman R., Arvin A.M., Nelson W.E., Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph A.M., et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery M.D., First L.R. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В одном воплощении субъект детского возраста представляет собой субъекта с момента рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем двух лет, от двух лет до менее чем 12 лет или от 12 лет до 21 года (до двадцать второго дня рождения, но не включая его). В одном воплощении субъект детского возраста представляет собой субъекта с момента рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем 1 года, от одного месяца до менее чем четырех месяцев, от трех месяцев до менее чем семи месяцев, от шести месяцев до менее чем 1 года, от 1 года до менее чем 2 лет, от 2 лет до менее чем 3 лет, от 2 лет до менее чем семи лет, от 3 лет до менее чем 5 лет, от 5 лет до менее чем 10 лет, от 6 лет до менее чем 13 лет, от 10 лет до менее чем 15 лет или от 15 лет до менее чем 22 лет.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении опухоль представляет собой МЕК-ассоциированную опухоль. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль имеет мутацию BRAF. В одном воплощении мутация BRAF представляет собой V600E, и/или V600K, и/или V600D, и/или V600R, и/или V600S. В одном воплощении мутация BRAF представляет собой V600E. В одном воплощении мутация BRAF представляет собой V600K. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль имеет слияние BRAF, например слияние BRAF, раскрытое здесь. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль представляет собой опухоль с BRAF дикого типа.

В одном воплощении любого из описанных здесь способов применения опухоль представляет собой солидную опухоль. В одном воплощении любого из раскрытых здесь способов солидная опухоль



представляет собой МЕК-ассоциированную опухоль. В одном воплощении опухоль является интракраниальной. В другом воплощении опухоль является экстракраниальной. В одном воплощении любого из описанных здесь способов применения опухоль (например, МЕК-ассоциированная опухоль) представляет собой злокачественную опухоль (т.е. рак), например МЕК-ассоциированный рак. В одном воплощении любого из описанных здесь способов применения МЕК-ассоциированный рак представляет собой меланому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медулярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), рак молочной железы, рак яичников, рак ЦНС, рак костей, рак ануса, анального канала или аноректума, рак глаза, рак желчных протоков, протоковую карциному *in situ*, рак печени, желчного пузыря или плевры, рак ротовой полости, рак полости рта, рак губы, рак ротоглотки, рак носа, полости носа или среднего уха, рак вульвы, рак пищевода, рак шейки матки, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак гортаноглотки, рак почки, рак гортани, рак печени, рак легкого, меланому, рак носоглотки, рак периферической нервной системы (например, нейробластому), рак яичников, рак поджелудочной железы, брюшины, рак сальника и брыжейки, рак глотки, рак предстательной железы, рак почки (например, почечно-клеточный рак (ПКР)), рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак желудка, рак яичек, рак матки, рак мочеочника или рак мочевого пузыря.

В одном воплощении любого из описанных здесь способов применения МЕК-ассоциированный рак представляет собой экстракраниальный рак (т.е. экстракраниальную опухоль). В одном воплощении экстракраниальный рак выбран из меланомы, колоректального рака, рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников и нейробластомы. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак представляет собой меланому. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак представляет собой колоректальный рак. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак представляет собой рак щитовидной железы. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак представляет собой рак яичников. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак представляет собой нейробластому.

В одном воплощении любого из описанных здесь способов применения МЕК-ассоциированный рак представляет собой рак ЦНС.

В одном воплощении любого из описанных здесь способов применения МЕК-ассоциированный рак представляет собой интракраниальный рак (рак головного мозга).

В одном воплощении любого из описанных здесь способов применения рак представляет собой метастатический рак.

Термин "метастазирование" представляет собой известный в данной области техники термин, который относится к распространению раковых клеток из места, где они впервые образовались (первичный участок), в один или более чем один другой участок у субъекта (один или более чем один вторичный участок). При метастазировании раковые клетки отрываются от исходной (первичной) опухоли, передвигаются по крови или лимфатической системе и образуют новую опухоль (метастатическую опухоль) в других органах или тканях организма. Новая метастатическая опухоль включает те же или подобные раковые клетки, что и первичная опухоль. На вторичном участке опухолевая клетка может пролиферировать и начать рост или колонизацию вторичной опухоли в этом удаленном участке.

Использованный здесь термин "метастатический рак" (также известный как "вторичный рак") относится к виду рака, который возникает в одном типе ткани, но затем распространяется на одну или более чем одну ткань за пределами источника (первичного) рака. Метастатический рак головного мозга относится к раку в головном мозге, то есть раку, который возник в ткани, отличной от головного мозга, и метастазировал в головной мозг.

В одном воплощении соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли и соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют неожиданную способность проникать в головной мозг и/или ЦНС. Такие соединения способны проходить через ГЭБ и ингибировать киназу МЕК в головном мозге и/или других структурах ЦНС. Таким образом, в одном воплощении предложенные здесь соединения применимы для лечения опухоли ЦНС, такой как рак ЦНС.

В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную опухоль ЦНС (т.е. МЕК-ассоциированный рак ЦНС). В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак ЦНС имеет мутацию BRAF В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак ЦНС имеет мутацию BRAF V600. В одном воплощении мутация BRAF представляет собой V600E, и/или V600K, и/или V600D, и/или V600R, и/или V600S. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак ЦНС имеет мутацию BRAF V600E. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак ЦНС имеет мутацию BRAF V600K. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль имеет слияние BRAF. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль представляет собой опухоль с BRAF дикого типа.

Использованный здесь термин "рак ЦНС" относится к раку (т.е. злокачественной опухоли) ЦНС, включая виды рака головного мозга (также известные как интракраниальные опухоли), виды рака спинного мозга и виды рака мозговых оболочек, окружающих головной и спинной мозг. Виды рака головного

мозга включают метастатические виды рака головного мозга (т.е. виды метастатического интракраниального рака) и злокачественные первичные опухоли головного мозга.

В одном воплощении, МЕК-ассоциированный рак ЦНС представляет собой МЕК-ассоциированный метастатический рак головного мозга. МЕК-ассоциированный метастатический рак головного мозга может быть вызван любым видом рака, описанным здесь, при котором у субъекта развился по меньшей мере один метастаз в головном мозге. В одном воплощении метастатический рак головного мозга представляет собой меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника или нейробластому. В одном воплощении МЕК-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатическую меланому, метастатический колоректальный рак или метастатический немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении МЕК-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатическую меланому. В одном воплощении МЕК-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический колоректальный рак. В одном воплощении МЕК-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении МЕК-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический рак яичника. В одном воплощении метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В одном воплощении МЕК-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой рак почки. В одном воплощении рак представляет собой МЕК-ассоциированный метастатический рак с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге (т.е. метастатический рак головного мозга). В одном воплощении рак представляет собой МЕК-ассоциированную метастатическую меланому с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой МЕК-ассоциированный метастатический колоректальный рак с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой МЕК-ассоциированный метастатический немелкоклеточный рак легкого с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой МЕК-ассоциированный метастатический рак яичника с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой МЕК-ассоциированный метастатический рак щитовидной железы с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой МЕК-ассоциированную нейробластому с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении любого из указанных видов МЕК-ассоциированного метастатического рака головного мозга рак имеет мутацию BRAR В одном воплощении рак имеет мутацию BRAF V600. В одном воплощении мутация BRAF представляет собой V600E, и/или V600K, и/или V600D, и/или V600R, и/или V600S. В одном воплощении рак имеет мутацию BRAF V600E. В одном воплощении рак имеет мутацию BRAF V600K. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль имеет слияние BRAF. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль представляет собой опухоль с BRAF дикого типа.

В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак представляет собой лептоменингеальные метастазы (лептоменингеальное заболевание (LMD)). LMD представляют собой подмножество метастазов ЦНС, которые растут в слизистой оболочке головного мозга или позвоночника и/или в спинномозговой жидкости (CSF), или лептоменингеальный канцероматоз. У млекопитающих мозговыми оболочками являются твердая мозговая оболочка, паутинная оболочка и мягкая мозговая оболочка. CSF локализуется в субарахноидальном пространстве между паутинной оболочкой и мягкой оболочкой. Паутинная и мягкая оболочки вместе иногда называют лептоменингом. Когда LMD возникает в лептоменингеальном пространстве и/или CSF, окружающей спинной мозг, тогда это заболевание может упоминаться как "экстракраниальное LMD". Когда LMD возникает в лептоменингеальном пространстве и/или CSF головного мозга, тогда это заболевание может упоминаться как "интракраниальное LMD". Поскольку раковые клетки LMD могут быть суспендированы в CSF, они могут быстро распространяться по всей ЦНС. В результате, LMD имеет плохой прогноз с выживаемостью, обычно измеряемой месяцами. В одном воплощении метастатический рак представляет собой LMD В одном воплощении метастатический рак представляет собой МЕК-ассоциированное LMD. В одном воплощении метастатический рак представляет собой интракраниальное МЕК-ассоциированное LMD. В одном воплощении метастатический рак представляет собой экстракраниальное МЕК-ассоциированное LMD. В одном воплощении МЕК-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов меланомы (т.е. LMD представляет собой метастатическую меланому). В одном воплощении МЕК-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов колоректального рака (т.е. LMD представляет собой метастатический колоректальный рак). В одном воплощении МЕК-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов немелкоклеточного рака легкого (т.е. LMD представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого). В одном воплощении любого из указанных видов МЕК-ассоциированного LMD, LMD имеет мутацию BRAR В одном воплощении МЕК-ассоциированное LMD имеет мутацию BRAF V600. В одном воплощении мутация BRAF представляет собой V600E, и/или V600K, и/или V600D, и/или V600R, и/или V600S. В одном воплощении МЕК-ассоциированное LMD имеет мутацию BRAF V600E. В одном воплощении МЕК-ассоциированное LMD имеет мутацию BRAF V600K. В одном воплощении МЕК-ассоциированное LMD имеет слияние BRAF. В одном воплощении МЕК-

ассоциированное LMD представляет собой опухоль с BRAF дикого типа.

В одном воплощении MEK-ассоциированная опухоль представляет собой рак, имеющий высокий риск метастазирования. В одном воплощении опухоль, имеющая высокий риск метастазирования, представляет собой рак с наличием мутации BRAF V600E, V600D, V600K, V600R и/или V600S. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, имеет слияние BRAF, например любое из раскрытых здесь слияний BRAF. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой опухоль с BRAF дикого типа. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников или нейробластому. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой колоректальный рак. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой колоректальный рак с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак щитовидной железы. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак щитовидной железы с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой немелкоклеточный рак легкого с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак яичников. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак яичников с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой нейробластому. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой нейробластому с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении рак, имеющий высокий риск метастазирования, имеет слияние KIAA11549-BRAF.

В одном воплощении опухоль ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. Первичные опухоли головного мозга представляют собой опухоли, которые возникают в головном или спинном мозге и известны под общим названием глиомы. Термин "глиома" используют для описания опухолей, которые возникают в глиальных клетках, присутствующих в ЦНС. Согласно принятой ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) классификации опухолей головного мозга глиомы классифицируются по клеточной активности и агрессивности по шкале, включающей I степень (доброкачественные опухоли ЦНС) и II-IV степени (злокачественные опухоли ЦНС):

Глиома I степени (пилоцитарная астроцитомы): обычно встречается у детей в мозжечке или стволе головного мозга, а иногда и в полушариях головного мозга и растет медленно. I степень может встречаться у взрослых. Хотя они являются доброкачественными (I степень согласно ВОЗ), трудности в лечении этого заболевания делают их рост злокачественным по поведению с высокими показателями заболеваемости (Rostami, Acta Neurochir (Wien). 2017; 159(11): 2217-2221).

Глиома II степени (глиомы низкой степени злокачественности): включает астроцитому, олигодендроглиому и смешанную олигоастроцитому. Глиомы II степени обычно встречаются у молодых взрослых (например, 20-50 лет) и чаще всего находятся в полушариях головного мозга. Из-за инфильтративного характера этих опухолей могут иметь место рецидивы. Некоторые глиомы II степени рецидивируют и эволюционируют в более агрессивные опухоли (III или IV степени).

Глиома III степени (злокачественная глиома): включает анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому и анапластическую смешанную олигоастроцитому. Опухоли III степени являются агрессивными, высокодифференцированными раковыми заболеваниями и вторгаются в близлежащую ткань мозга щупальцеподобными отростками, что затрудняет полное хирургическое удаление.

Глиомы IV степени: включают глиобластому мультиформную (GBM) и глиосаркому; GBM представляет собой злокачественную глиому. GBM является самой агрессивной и самой распространенной первичной опухолью головного мозга. Глиобластома мультиформная обычно быстро распространяется и вторгается в другие отделы головного мозга щупальцеподобными отростками, что затрудняет полное хирургическое удаление. Глиосаркома представляет собой злокачественный рак и определяется как глиобластома, состоящая из глиоматозных и саркоматозных компонентов.

В одном воплощении первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому. В одном воплощении глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности. В одном воплощении глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности педиатрического типа.

В одном воплощении первичная опухоль головного мозга представляет собой доброкачественную первичную опухоль головного мозга. Доброкачественные первичные опухоли головного мозга могут вызывать сильную боль, необратимое повреждение головного мозга и смерть и в некоторых случаях становятся злокачественными. Неограничивающие примеры доброкачественных первичных опухолей головного мозга включают глиомы I степени, папиллярные краниофарингиомы, менингиому (включая рабдоидную менингиому), атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли и дизэмбриопластическую нейро-

эпителиальную опухоль (DNT), пилоцитарную астроцитому, олигодендроглиому, смешанную олигоастроцитому, анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, анапластическую смешанную олигоастроцитому, диффузную астроцитому, эпендимому, плеоморфную ксантоастроцитому (РХА), ганглиоглиому, глиосаркому или анапластическую ганглиоглиому.

В одном воплощении рак представляет собой рак периферической нервной системы. В одном воплощении рак периферической нервной системы представляет собой нейробластому.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения МЕК-ассоциированной опухоли ЦНС, включающий введение (например, пероральное введение) субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль ЦНС имеет мутацию BRAF V600. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль ЦНС имеет мутацию BRAF V600E, и/или V600K, и/или V600D, и/или V600R, и/или V600S. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль ЦНС имеет мутацию BRAF V600E. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль ЦНС имеет мутацию BRAF V600K. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль ЦНС имеет слияние BRAF, например любое из раскрытых здесь слияний BRAF, например слияние KIAA11549-BRAF. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль ЦНС представляет собой опухоль с BRAF дикого типа. В одном воплощении субъект получал лечение с помощью одного или более чем одного вида противоопухолевой терапии, независимо выбранного из противоопухолевого агента, хирургического вмешательства и лучевой терапии, перед введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, например, как описано здесь ниже. В одном воплощении субъект получает лечение терапевтически эффективным количеством соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более чем одним другим противоопухолевым видом терапии, независимо выбранным из противоопухолевого агента, хирургического вмешательства и лучевой терапии, например, как описано здесь ниже. В одном воплощении субъект получает лечение с помощью одного или более чем одного вида противоопухолевой терапии, независимо выбранного из противоопухолевого агента, хирургического вмешательства и лучевой терапии, после введения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, например, как описано здесь ниже. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль представляет собой опухоль ЦНС. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль ЦНС представляет собой злокачественную опухоль ЦНС (т.е. рак ЦНС). В одном воплощении злокачественная опухоль ЦНС представляет собой метастатический рак ЦНС. В одном воплощении метастатический рак ЦНС выбран из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака, метастатического немелкоклеточного рака легкого, метастатического рака щитовидной железы и метастатического рака яичников. В одном воплощении метастатический рак ЦНС представляет собой метастатическую меланому. В одном воплощении метастатический рак ЦНС представляет собой колоректальный рак. В одном воплощении метастатический рак ЦНС представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении метастатический рак ЦНС представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В одном воплощении метастатический рак ЦНС представляет собой метастатический рак яичников. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак ЦНС представляет собой LMD. В одном воплощении LMD является интракраниальным. В одном воплощении LMD является экстракраниальным. В одном воплощении LMD представляет собой метастатическую меланому. В одном воплощении LMD выбран из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака, метастатического немелкоклеточного рака легкого. В одном воплощении LMD представляет собой метастатический колоректальный рак. В одном воплощении LMD представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении МЕК-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 2 степени. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 3 степени. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 4 степени. В одном воплощении МЕК-ассоциированная опухоль ЦНС представляет собой доброкачественную опухоль. В одном воплощении доброкачественная опухоль ЦНС представляет собой папиллярную краниофарингиому, менингиому (включая рабдоидную менингиому), атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль или дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (DNT). В одном воплощении соединение представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. В одном воплощении соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль. В одном воплощении соединение выбрано из соединения по примерам 1-69 или его фармацевтически приемлемой соли.

Возможность определить, может ли соединение быть подходящим для лечения рака ЦНС, может быть определена, например, посредством установления того, является ли соединение субстратом эффлюксных транспортеров, и/или посредством измерения клеточной проницаемости, и/или посредством измерения соотношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме крови, как описано здесь.

В одном воплощении соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли и соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют высокую клеточную проницаемость. Способы определения проницаемости соединения по изобретению могут быть установлены согласно анализу, описанному в примере В, а коэффициенты проницаемости представлены в табл. В1.

Соединения по изобретению демонстрируют низкий эффлюкс. *In vitro* способы оценки того, являются ли соединения по изобретению субстратами эффлюксных транспортеров, гликопротеина-Р (P-gp или белок множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1)) и белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), описаны в примере В, и коэффициенты эффлюкса соединений по изобретению представлены в табл. В3

В одном воплощении соединения по изобретению демонстрируют соотношения головной мозг (несвязанная концентрация)/плазма крови (несвязанная концентрация) от среднего до высокого (т.е. соотношения от среднего до высокого несвязанной концентрации в головном мозге/плазме крови). Способность соединения по изобретению проникать через ГЭБ субъекта (например, человека) может быть определена на подходящей животной модели (например, на грызуне, таком как мышь). Например, способность некоторых соединений проникать через ГЭБ у мышей определяли посредством оценки соотношения несвязанной концентрации в головном мозге к несвязанной концентрации в плазме крови (свободная фракция В/Р) у мышей, например, как описано в примере С, и соотношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме крови представлены в табл. С2. Подсчет соотношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме крови для соединений позволяет прогнозировать эффективные концентрации, необходимые для достижения эффективности на периферии и в головном мозге, на основе дозозависимого воздействия на животных моделях. Эти данные о распределении наряду с соответствующими фармакокинетическими данными могут быть использованы для моделирования и прогнозирования дозы, необходимой для достижения эффективности у пациентов-людей.

Соответственно, в одном воплощении способы по настоящему изобретению включают способы лечения МЕК-ассоциированного рака ЦНС у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение соединения формулы II или фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере часть соединения формулы II проникает через ГЭБ, как продемонстрировано в подходящей животной модели. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,3 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,35 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,4 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,45 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,5 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,55 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,6 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,65 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,7 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,75 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,8 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,85 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,9 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,95 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,0 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъек-

ту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,0 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,1 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,2 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,3 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,4 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,5 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,6 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. В одном воплощении соотношение суммарного количества лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 1,7 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. Следует отметить, что процентное содержание соединения, которое проникает через ГЭБ, рассчитывается исходя из площади под кривой концентрация-время за данный период времени ( $AUC_{0-t}$ ) в головном мозге в сопоставлении с плазмой крови. Соответственно, проценты представляют собой соотношения концентраций. То есть, если ( $AUC_{0-24ч}$ ) для соединения составляет 20 нг/мл в головном мозге и 80 нг/мл в плазме крови, то процентное содержание соединения, которое проникает через ГЭБ, составляет 20% (20 нг/мл в головном мозге, деленое на общую концентрацию (20 нг/мл+80 нг/мл)) (т.е. соотношение головной мозг/плазма составляет 0,20). В одном воплощении проценты вычисляются исходя из площади под кривой концентрация-время за период времени от  $t$  равное 0 (время введения дозы) до последней количественно определяемой точки концентрации, то есть ( $AUC_{0-last}$ ).

Известно, что раковые заболевания, которые часто метастазируют в головной мозг, несут изменения, активирующие путь MAPK, такие как мутации BRAF, включая раскрытые здесь мутации BRAF, или слияния BRAF, включая раскрытые здесь слияния BRAF. Хотя активирующие мутации могут возникать на разных уровнях канонического пути, все они требуют передачи сигнала через регулируемую митогеном/внеклеточным сигналом киназу (MEK) для увеличения пролиферации и выживаемости (Schubert S., Shannon K., Bollag G. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:295-308). Мутации в гене BRAF были установлены при злокачественных меланомах, папиллярных карциномах щитовидной железы, колоректальных карциномах, немелкоклеточном раке легких (HMPЛ), карциномах яичников и их метастатических опухолях, а также при первичных опухолях головного мозга (Davies H., et al., *Nature* 417(6892):949-954, 2002). Например, мутации BRAF, такие как мутации BRAF V600, наблюдались при многочисленных метастатических опухолях ЦНС, включая метастазы меланомы в головной мозг (Flaherty K.T., et al., *Nat Rev Cancer* (2012) 12(5):349-61), метастазы колоректального рака в головной мозг и метастазы немелкоклеточного рака легкого в головной мозг (Berghoff, A.S., Preusser M., *Curr Opin Neurol* (2014) 27(6):689-696), папиллярный рак щитовидной железы (Kim, W.W. et al., *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 47:4, 1-6) и рак яичников (Grisham R.N., et al., *Cancer*, 2013; 119:548-554).

Мутации BRAF, например раскрытые здесь мутации BRAF, и слияния BRAF, например раскрытые здесь слияния BRAF, также наблюдали в злокачественных первичных опухолях головного мозга, включая глиомы IV степени, например, глиобластомы и глиосаркомы, анапластические астроцитомы (опухоли высокой степени злокачественности) и анапластические ганглиоглиомы III степени согласно классификации ВОЗ (Berghoff, A.S., Preusser M., *Curr Opin Neurol* (2014) 27(6):689-696); Schindler et al. (*Acta Neuropathol* 121(3):397-405, 2011); Behling et al. (*Diagn Pathol* 11(1):55, 2016); K.C. Schreck, et al., *Cancers*, 2019, 11, 1262)), в детской и взрослой популяциях.

Мутации BRAF, например раскрытые здесь мутации BRAF, и слияния BRAF, например раскрытые здесь слияния BRAF, также наблюдали в доброкачественных первичных опухолях головного мозга, например в астроцитомах II степени согласно классификации ВОЗ, плеоморфных ксантоастроцитомах (РХА) II степени согласно классификации ВОЗ, плеоморфных ксантоастроцитомах с анаплазией, пилоцитарной астроцитоме (ПА), папиллярных краниофарингиомах, ганглиоглиомах, астробластомах, пилоцитарных астроцитомах, атипичных тератоидных/рабдоидных опухолях, рабдоидных менингиомах (Berghoff, A.S., Preusser M., *Curr Opin Neurol* (2014) 27(6):689-696; Schindler et al. (*Acta Neuropathol* 121(3):397-405, 2011); Behling et al. (*Diagn Pathol* 11(1):55, 2016); Behling et al., *Diagn Pathol* 11(1):55, 2016; Brastianos et al., *Nat Genet* 46(2): 161-165, 2014; Dougherty et al., *Neuro Oncol* 12(7):621- 630, 2010; Lehman et al., *Neuro Oncol* 19(1):31-42, 2017; Mordechai et al., *Pediatr Hematol Oncol* 32(3):207-211, 2015; Myung et al., *Transl Oncol* 5(6):430-436, 2012; Schindler et al., *Acta Neuropathol* 121(3):397-405, 2011)), в детской и взрослой популяциях.

Мутации BRAF также были обнаружены в рецидивирующих нейробластомах (Eleveld, T.F., et al., *Nat Genet* 47(8):864-871, 2015). Нейробластома представляет собой педиатрическую опухоль периферической нервной системы. Большинство субъектов с нейробластомой имеют опухоли, которые изначально реагируют на химиотерапию, но большая часть субъектов будет испытывать резистентные к терапии рецидивы.

Соответственно, также здесь предложен способ лечения субъекта, у которого была диагностирована или выявлена МЕК-ассоциированная опухоль, например любая из приведенных в примерах МЕК-ассоциированных опухолей, раскрытых здесь, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где у субъекта была выявлена или диагностирована опухоль, имеющая мутацию BRAF или слияние BRAF, например с помощью применения одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, теста или анализа для идентификации мутации или слияния BRAF у субъекта или в биопсийном образце, взятом у субъекта, или посредством проведения любого из не являющихся ограничивающими примерами анализов, описанных здесь. В одном воплощении тест или анализ предложен в виде набора. В одном воплощении в анализе используют секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ Break Apart FISH, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS (сортировка клеток с активированной флуоресценцией), нозерн-блоттинг или амплификацию на основе ПЦР (полимеразная цепная реакция) (например, ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) и количественная ОТ-ПЦР в реальном времени). В одном воплощении анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например одобренный FDA набор.

В одном воплощении, биопсия представляет собой биопсию опухоли (например, образец опухоли, полученный во время традиционной хирургической операции или стереотактической игольной биопсии, например стереотактической игольной биопсии, руководствуясь сканированием КТ (компьютерная томография) или МРВ (магнитно-резонансная визуализация)). Методы биопсии тканей могут быть использованы для обнаружения общей опухолевой нагрузки, и/или мутации BRAF, и/или слияния BRAF.

В одном воплощении мутация или слияние BRAF могут быть идентифицированы с использованием жидкой биопсии (по-другому называемой жидкостной биопсией или жидкофазной биопсией). См., например, Karachialiou et al., "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment", *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Методы жидкостной биопсии могут быть использованы для определения общей опухолевой нагрузки и/или мутации BRAF. Жидкостные биопсии могут быть выполнены на биологических образцах, взятых у субъекта относительно легко (например, с помощью простого забора крови), и они, как правило, менее инвазивны, чем традиционные способы, используемые для определения опухолевой нагрузки и/или мутации BRAF. В одном воплощении жидкостные биопсии могут быть использованы для выявления наличия мутации BRAF на более ранней стадии, чем традиционные способы. В одном воплощении биологический образец для использования в жидкостной биопсии может включать спинномозговую жидкость, кровь, плазму, мочу, слюну, мокроту, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, желчь, лимфатическую жидкость, кистозную жидкость, кал, асцитную жидкость и их комбинации. В одном воплощении жидкостная биопсия может быть использована для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток (CTC). В некоторых воплощениях жидкостная биопсия может быть использована для обнаружения внеклеточной ДНК. В одном воплощении внеклеточная ДНК, обнаруженная с использованием жидкостной биопсии, представляет собой циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК), которая происходит из опухолевых клеток. Анализ цоДНК (например, с использованием чувствительных методов обнаружения, таких как секвенирование нового поколения (NGS), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР или микроматричный анализ, но не ограничиваясь ими) может быть использован для выявления мутации BRAF или слияния BRAF.

В одном воплощении мутация BRAF или слияние BRAF, выявленные с использованием жидкостной биопсии, также присутствуют в раковой клетке, которая присутствует у субъекта (например, в опухоли). В одном воплощении любой из типов мутаций или слияний BRAF может быть обнаружен с использованием жидкостной биопсии. В одном воплощении генетическая мутация, идентифицированная посредством жидкостной биопсии, может быть использована для идентификации субъекта как кандидата для конкретного лечения.

"Опухолевая нагрузка", также называемая как "опухолевая масса", относится к общему количеству опухолевого материала, распределенного по всему организму. Опухолевая нагрузка относится к общему количеству раковых клеток или общему размеру опухоли(ей) по всему организму, включая лимфатические узлы и костный мозг. Опухолевая нагрузка может быть определена с помощью различных способов, известных в данной области техники, таких, например, как измерение размеров опухоли(ей) после удаления из субъекта, например с использованием циркулей, или непосредственно в организме с использованием визуализирующих методов, например сканирования с помощью магнитно-резонансной визуализации (МРВ), компьютерной томографии (КТ), мультidetекторной КТ (МДКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), рентгеновского, ультразвукового сканирования или сканирования костной ткани.

Термин "размер опухоли" относится к общему размеру опухоли, которая может быть измерена как

длина и ширина опухоли. Размер опухоли может быть определен с помощью различных способов, известных в данной области техники, таких, например, как измерение размеров опухоли(ей) после удаления из субъекта, например с использованием циркулей, или непосредственно в организме с использованием визуализирующих методов, например МРВ-сканирования, сканирования костной ткани, ультразвука или КТ.

Жидкостные биопсии могут быть проведены многократно в ходе постановки диагноза, в ходе контролирования и/или в ходе лечения для определения одного или более чем одного клинически значимого параметра, включая прогрессирование заболевания или эффективность лечения после проведения лечения субъекта, но не ограничиваясь ими. Например, первая жидкостная биопсия может быть проведена в первый контрольный момент времени, а вторая жидкостная биопсия может быть проведена во второй контрольный момент времени в ходе постановки диагноза, в ходе контролирования и/или в ходе лечения. В одном воплощении первый контрольный момент времени может быть моментом времени до того, как у субъекта диагностировано заболевание (например, когда субъект здоров), а вторым контрольным моментом времени может быть момент времени после того, как у субъекта развилось заболевание (например, второй контрольный момент времени может быть использован для диагностирования у субъекта заболевания). В одном воплощении первый контрольный момент времени может быть моментом времени до того, как у субъекта диагностировано заболевание (например, когда субъект здоров), после которого субъекта контролируют, а вторым контрольным моментом времени может быть момент времени после контролирования субъекта. В одном воплощении первый контрольный момент времени может быть моментом времени после того, как у субъекта диагностировано заболевание, после чего проводят лечение субъекта, и второй контрольный момент времени может быть моментом времени после проведения лечения; в таких случаях второй контрольный момент времени может быть использован для оценки эффективности лечения (например, если генетическая(ие) мутация(и), обнаруженная(ые) в первый контрольный момент времени, уменьшаются в большом количестве или не обнаруживаются).

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы отдельно или в комбинации с одной или более чем одной другой формой лечения для лечения субъекта с аномальным клеточным ростом, таким как МЕК-ассоциированная опухоль, например МЕК-ассоциированный рак.

В одном воплощении соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы в комбинации с одним или более чем одним видом дополнительной противоопухолевой терапии, например одним или более чем одним видом терапии, независимо выбранным из хирургического вмешательства, лучевой терапии и/или введением противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия. В одном воплощении лечение субъекта с МЕК-ассоциированным раком соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с одним или более чем одним видом дополнительной терапии, например независимо выбранным из одного или более чем одного из хирургического вмешательства, лучевой терапии и введения противоопухолевого агента (например, любого из противоопухолевых агентов, описанных здесь ниже, где противоопухолевый агент отличается от соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли), может иметь повышенную терапевтическую эффективность по сравнению с лечением того же субъекта или аналогичного субъекта соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью в качестве монотерапии. Когда используют комбинированную терапию, а один или более чем один, например один, два или три вида противоопухолевой терапии независимо выбраны из одного или более чем одного противоопухолевого агента, такого как любой из противоопухолевых агентов, раскрытых здесь, противоопухолевый(ые) агент(ы) могут быть введены одновременно или раздельно, с различными промежуточными интервалами времени и в любой последовательности с соединением по изобретению в любой последовательности и с использованием различных схем дозирования. В одном воплощении противораковый(ые) агент(ы) вводят субъекту перед введением соединения по изобретению. В другом воплощении противораковый(ые) агент(ы) вводят субъекту после введения соединения по изобретению. В другом воплощении противораковый(ые) агент(ы) вводят субъекту одновременно с введением соединения по изобретению. В одном воплощении соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с одним видом дополнительной противоопухолевой терапии, которая представляет собой хирургическое вмешательство, лучевую терапию или введение противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия.

Соответственно, в одном воплощении здесь предложены способы лечения субъекта с МЕК-ассоциированной опухолью (например, любой из МЕК-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более чем одним видом дополнительной противоопухолевой тера-



пии. В одном воплощении противоопухолевая терапия представляет собой введение одного или более чем одного противоопухолевого агента, отличного от соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении противоопухолевая терапия представляет собой введение одного противоопухолевого агента, отличного от соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении дополнительная противоопухолевая терапия представляет собой хирургическое вмешательство. В одном воплощении дополнительная противоопухолевая терапия представляет собой лучевую терапию.

Также здесь предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль для применения в комбинации с одним или более чем одним видом противоопухолевой терапии. В одном воплощении дополнительная противоопухолевая терапия независимо выбрана из одной или более чем одной терапии, независимо выбранной из хирургического вмешательства, лучевой терапии и/или введения одного или более чем одного противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия.

Также здесь предложен один или более чем один вид противоопухолевой терапии для применения в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении вид дополнительной противоопухолевой терапии независимо выбран из одного или более чем одного вида терапии, независимо выбранного из хирургического вмешательства, лучевой терапии и/или введения одного или более чем одного противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия.

Также здесь предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении МЕК-ассоциированной опухоли в комбинации с одним или более чем одним видом дополнительной противоопухолевой терапии.

Также здесь предложен один или более чем один вид дополнительной противоопухолевой терапии для применения в лечении МЕК-ассоциированной опухоли посредством совместного введения с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном воплощении для лечения субъекта с МЕК-ассоциированной опухолью субъекту проводят один или более чем один вид противоопухолевой терапии, отличный от введения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, перед введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении один или более чем один вид противоопухолевой терапии выбран из хирургического вмешательства, лучевой терапии и введения противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия. Например, в одном воплощении нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут по меньшей мере частичной резекции опухоли до введения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении лечение посредством по меньшей мере частичной резекции опухоли, которая уменьшает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку), происходит до введения одной или более чем одной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении, нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лучевой терапии перед введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лечению одним или более чем одним противоопухолевым агентом, отличным от соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли перед введением соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении субъект имеет рак, который является резистентным или нетолерантным по отношению к предыдущему виду терапии или видам терапии.

Соответственно, в одном воплощении здесь предложены способы лечения субъекта с МЕК-ассоциированной опухолью, включающие (1) проведение одной или более чем одной противоопухолевой терапии указанному субъекту, и (2) после (1) введение (а) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии или (б) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более чем одним видом дополнительной противоопухолевой терапии. В одном воплощении дополнительная противоопухолевая терапия независимо выбрана из одного или более чем одного из хирургического вмешательства, лучевой терапии и/или одного или более чем одного противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия. В одном воплощении дополнительная противоопухолевая терапия представляет собой введение одного или более чем одного противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия. В одном воплощении дополнительная противо-

опухолевая терапия представляет собой введение одного противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия. В одном воплощении дополнительная противоопухолевая терапия представляет собой хирургическое вмешательство. В одном воплощении дополнительная противоопухолевая терапия представляет собой лучевую терапию.

Неограничивающие примеры дополнительных противоопухолевых агентов, которые могут быть использованы в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных здесь способов комбинированной терапии, включают дополнительные ингибиторы киназы, отличные от соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, включающие ингибиторы MEK, ингибиторы BRAF, ингибиторы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), ингибиторы HER2 и/или HER3 (рецепторы эпидермального фактора роста человека 2 и 3), ингибиторы SHP2 (тирозинфосфатаза), ингибиторы Ax1, ингибиторы PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), ингибиторы SOS1, ингибиторы пути сигнальной трансдукции, ингибиторы иммунных контрольных точек, модуляторы пути апоптоза, цитотоксические химиотерапевтические средства, терапевтические средства, направленно воздействующие на ангиогенез, и агенты, направленно воздействующие на иммунную систему, включая иммунотерапию.

В одном воплощении противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных здесь способов комбинированной терапии, представляет собой направленно воздействующий терапевтический агент. Используемый здесь термин "направленно воздействующий терапевтический агент" относится к молекуле, которая блокирует рост раковых клеток, препятствуя целенаправленным специфическим молекулам, необходимым для канцерогенеза и роста опухоли, а не просто препятствуя всем быстро делящимся клеткам (например, при традиционной цитотоксической химиотерапии), и включает терапевтические агенты, направленно воздействующие на рецепторную тиразинкиназу, ингибиторы пути сигнальной трансдукции (например, ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK, ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K ("ингибиторы PI3K")) и модуляторы пути апоптоза, но не ограничиваются ими.

В одном воплощении противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных здесь способов комбинированной терапии, представляет собой ингибитор BRAF. Неограничивающие примеры других ингибиторов BRAF включают энкорафениб, дабрафениб, вемурафениб, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамид (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид (PLX8394) и их фармацевтически приемлемые соли, соединения, раскрытые в международной заявке № PCT/IB2020/055992, опубликованной 30 декабря 2020 года в качестве публикации PCT № WO 2020/261156 A1, включая, например, соединение, выбранное из:

*N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)-пропан-1-сульфонамида;  
*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида;  
*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида;  
*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида;  
*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида;  
*N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида;  
*N*-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}пропан-1-сульфонамида;  
*N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)пропан-1-сульфонамида и  
*N*-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}-3-фторпропан-1-сульфонамида

или его фармацевтически приемлемую соль;

и соединения, раскрытые в публикации PCT № WO 2021/250521, опубликованной 16 декабря 2021

года, включая, например, N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамид, (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид, и N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении ингибитор BRAF выбран из энкорафениба или его фармацевтически приемлемой соли, N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли и N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном воплощении ингибитор BRAF представляет собой энкорафениб или его фармацевтически приемлемую соль. В одном воплощении ингибитор BRAF представляет собой N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль. В одном воплощении ингибитор BRAF представляет собой N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительные примеры ингибиторов BRAF известны в данной области техники.

В одном воплощении противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных здесь способов комбинированной терапии, представляет собой ингибитор EGFR. Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR включают цетуксимаб (Erbitux®), панитумумаб (Vectibix®), осимертиниб (мерелектиниб, Tagrisso®), эрлотиниб (Tarceva®), гефитиниб (Iressa®), нецитумумаб (Portrazza™), нератиниб (Nerlynx®), лапатиниб (Tykerb®), вандетиниб (Caprelsa®), бригатиниб (Alunbrig®) и ингибиторы EGFR, раскрытые в публикациях РСТ №№ WO 2019/071351 и WO 2017/117680. Дополнительные примеры ингибиторов EGFR известны в данной области техники.

В одном воплощении противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из раскрытых здесь способов комбинированной терапии, представляет собой ингибитор SHP2. Неограничивающие примеры ингибиторов SHP2 включают 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пирозин-2-амин (SHP099), [3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпирозин-2-ил]метанол (RMC-4550) RMC-4630, TNO155 и соединения, раскрытые в WO 2020/081848, WO 2020/201991, WO 2015/107493, WO 2015/107494, WO 2015/107495 и WO 2019/075265. В одном воплощении ингибитор SHP2 представляет собой соединение, раскрытое в WO 2020/201991. В одном воплощении ингибитор SHP2 представляет собой (S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидропиридин-2,4'-пиперидин-1-амин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из раскрытых здесь способов комбинированной терапии, представляет собой ингибитор PI3K. Неограничивающие примеры включают бупарлисиб (BKM120), алпелисиб (BYL719), самотолисиб (LY3023414), 8-[(1R)-1-[(3,5-дифторфенил)амино]этил]-N,N-диметил-2-(морфолин-4-ил)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамида (AZD8186), теналисиб (RP6530), воксталисиба гидрохлорид (SAR-245409), гедатолисиб (PF-05212384), панулисиб (P-7170), таселисиб (GDC-0032), транс-2-амино-8-[4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(н8Н)-он (PF-04691502), дувелисиб (ABBV-954), N2-[4-оксо-4-[4-(4-оксо-8-фенил-4Н-1-бензопиран-2-ил)морфолин-4-илметокси]бутирил]-L-аргинил-глицил-L-аспартил-L-серина ацетат (SF-1126), пиктилисиб (GDC-0941), 2-метил-1-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-6-(морфолин-4-ил)-1Н-бензимидазол-4-карбоновую кислоту (GSK2636771), идедалисиб (GS-1101), умбралисиба тозилат (TGR-1202), пиктилисиб (GDC-0941), копанлисиба гидрохлорид (BAY 84-1236), дактолисиб (BEZ-235), 1-(4-[5-[5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирозин-2-ил]-1-этил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он (AZD-8835), 5-[6,6-диметил-4-(морфолин-4-ил)-8,9-дигидро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-е]пурин-2-ил]-пиримидин-2-амин (GDC-0084), эверолимус, рапамицин, перифозин, сирололимус и темсирололимус.

В одном воплощении противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из раскрытых здесь способов комбинированной терапии, представляет собой иммунотерапевтическое средство. Термин "иммунотерапевтическое средство" относится к агенту, который модулирует иммунную систему. В одном воплощении иммунотерапевтическое средство может повышать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В одном воплощении иммунотерапевтическое средство может снижать экспрессию и/или активность регу-

латора иммунной системы. В одном воплощении иммунотерапевтическое средство может рекрутировать и/или усиливать активность иммунной клетки.

В одном воплощении иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из раскрытых здесь способов комбинированной терапии, представляет собой антителное терапевтическое средство (например, моноклональное антитело, конъюгированное антитело). В одном воплощении антителное терапевтическое средство представляет собой бевацизумаб (Mvasti<sup>TM</sup>, Avastin®), трастузумаб (Herceptin®), ритуксимаб (MabThera<sup>TM</sup>, Rituxan®), эдреколомаб (Panorex), даратумумаб (Darzalex®), оларатумаб (Lartuvo<sup>TM</sup>), офатумумаб (Arzerra®), алектумумаб (Campath®), цетуксимаб (Erbix®), ореговомаб, пембролизумаб (Keytruda®), динутиксимаб (Unituxin®), обинутузумаб (Gazyva®), тремелимуаb (CP-675,206), рамуцизумаб (Cyramza®), ублитуксимаб (TG-1101), панитумумаб (Vectibix®), элотузумаб (Empliciti<sup>TM</sup>), нецитумумаб (Portrazza<sup>TM</sup>), цирмтузумаб (UC-961), ибритумомаб (Zevalin®), исатуксимаб (SAR650984), нимотузумаб, фрезолимуаb (GC1008), лирилуаb (INN), могамулизумаб (Poteligeo®), фиклатузумаб (AV-299), деносумаб (Xgeva®), ганитумаб, урелумаб, пидилизумаб, аматуксимаб, блинатумомаб (AMG103; Blnicyto®) или мидостаурин (Rydapt).

В одном воплощении иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из раскрытых здесь способов комбинированной терапии, представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек. В одном воплощении иммунотерапевтическое средство включает один или более чем один, например один или два ингибитора иммунных контрольных точек. В одном воплощении ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В одном воплощении ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (Yervoy®) или тремелимуаb (CP-675,206). В одном воплощении ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda®), ниволумаб (Opdivo®) и сасанлимаб (RN888). В одном воплощении ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®) или дурвалумаб (Imfinzi<sup>TM</sup>).

В одном воплощении противоопухолевая терапия, которая может быть использована в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из раскрытых здесь способов комбинированной терапии, представляет собой лучевую терапию. Неограничивающие примеры лучевой терапии включают дистанционную лучевую терапию (например, дистанционную терапию с использованием киловольтажных рентгеновских лучей или мегавольтажных рентгеновских лучей) или внутреннюю лучевую терапию. Внутренняя лучевая терапия (которая также называется брахитерапией) может включать применение, например, низкодозовой внутренней лучевой терапии или высокодозовой внутренней лучевой терапии. Низкодозовая внутренняя лучевая терапия включает, например, введение небольших радиоактивных гранул в раковую ткань или проксимально к раковой ткани субъекта. Высоккодозовая внутренняя лучевая терапия включает, например, введение тонкой трубки (например, катетера) или имплантата в раковую ткань или проксимально к раковой ткани субъекта и доставку высокой дозы излучения в трубку или имплантат с использованием радиационной техники. Способы осуществления лучевой терапии субъекта, имеющего рак, известны в данной области техники. В воплощениях, где опухоль представляет собой опухоль ЦНС, лучевая терапия может включать лучевую терапию всего головного мозга (ОВГМ) или стереотаксическую радиохимию (СРХ), такую как Cyberknife®, XKnife®, Gamma knife® или ExacTrac®.

В одном воплощении противоопухолевая терапия, которая может быть использована в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из раскрытых здесь способов комбинированной терапии, представляет собой хирургическое вмешательство. Неограничивающие примеры хирургического вмешательства включают, например, открытое хирургическое вмешательство или минимально инвазивное хирургическое вмешательство. Хирургическое вмешательство может включать, например, по меньшей мере частичную резекцию опухоли, удаление всей опухоли, удаление большей части опухоли или удаление опухоли, которая вызывает боль или давление у субъекта. Способы осуществления открытого хирургического вмешательства и минимально инвазивного хирургического вмешательства у субъекта, имеющего рак, известны в данной области техники.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения MEK-ассоциированной опухоли (например, любой из MEK-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективных количеств соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора BRAF (например, любого из ингибиторов BRAF, раскрытых здесь) в любой последовательности, вместе или раздельно. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-69, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения МЕК-ассоциированной опухоли (например, любой из МЕК-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективных количеств соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора EGFR (например, любого из ингибиторов EGFR, раскрытых здесь) в любой последовательности, вместе или раздельно. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-69, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения МЕК-ассоциированной опухоли (например, любой из МЕК-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективных количеств соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора SHP2 (например, любого из ингибиторов SHP2, раскрытых здесь) в любой последовательности, вместе или раздельно. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-69, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения МЕК-ассоциированной опухоли (например, любой из МЕК-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективных количеств соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора иммунных контрольных точек (например, любой из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь) в любой последовательности, вместе или раздельно. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-69, или его фармацевтически приемлемую соль.

Также здесь предложена фармацевтическая комбинация для лечения МЕК-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, содержащая (а) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль и (б) по меньшей мере один дополнительный противоопухолевый агент (например, любой из проиллюстрированных дополнительных противоопухолевых агентов, описанных здесь или известных в данной области техники), в которой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль и один или более чем один дополнительный противоопухолевый агент приготовлены в виде отдельных препаратов для одновременного или раздельного применения для лечения опухоли, где количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительно(ых) противоопухолевого(ых) агента(ов) вместе являются эффективными в лечении опухоли; (2) применение такой комбинации для приготовления лекарственного препарата для лечения опухоли; и (3) коммерческая упаковка или продукт, содержащий такую комбинацию в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом.

Использованный здесь термин "фармацевтическая комбинация" относится к нефиксированной комбинации активных ингредиентов. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль и один или более чем один дополнительный противоопухолевый агент приготовлены в виде отдельных композиций или дозировок так, что они могут быть введены субъекту, нуждающемуся в этом, одновременно или раздельно с различными промежутками времени и в любой последовательности, когда такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме субъекта. Это также применимо к видам коктейльной терапии, например введению трех или более активных ингредиентов. Аналогично, термин "комбинация" применительно к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединению формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, используемому с комбинацией одного или более чем одного противоопухолевого агента, относится к нефиксированной комбинации.

Соответственно, также здесь предложен способ лечения МЕК-ассоциированной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения указанной опухоли, содержащей (а) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль и (б) один или более чем один дополнительный противоопухолевый агент для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения опухоли, где количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного(ых) противоопухолевого(ых) агента(ов) вместе являются эффективными в лечении опухоли.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения МЕК-ассоциированной опухоли (например, доброкачественной, злокачественной или метастатической опухоли), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, при котором субъект не получал лечение с помощью противоопухолевой терапии до введения указанно-

го соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где противоопухолевая терапия выбрана из одного или более чем одного вида противоопухолевой терапии, независимо выбранного из хирургического вмешательства, лучевой терапии и противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия. В одном воплощении пациент не был подвергнут лечению противоопухолевым агентом перед введением указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении пациент не был подвергнут хирургическому вмешательству перед введением указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении пациент не был подвергнут лучевой терапии перед введением указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью (например, доброкачественной, злокачественной или метастатической опухолью), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, при котором субъект был подвергнут лечению предшествующим терапевтическим средством или стандартным терапевтическим средством (например, лечению одним или более чем одним противоопухолевым агентом, отличным от соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, и/или лучевой терапии, и/или хирургическому вмешательству), где MEK-ассоциированная опухоль стала резистентной или невосприимчивой к указанной предыдущей терапии. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатической меланомой (например, метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение ингибитором BRAF до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида, (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394). В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатической меланомой (например, метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение ингибитором BRAF и ингибитором MEK до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропоксидил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (ТАК-733). В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение энкорафенибом и биниметинибом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение дабрафенибом и траметинибом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение вемурафенибом и кобиметинибом. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатической меланомой (например, метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба и пембролизума-

ба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатической меланомой (например, метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами PI3K до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами PI3K, выбранным из бупарлисиба (BKM120), алпелисиба (BYL719), самоголисиба (LY3023414), 8-[(1R)-1-[(3,5-дифторфенил)амино]этил]-N,N-диметил-2-(морфолин-4-ил)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамида (AZD8186), теналисиба (RP6530), воксталисиба гидрохлорида (SAR-245409), гедатолисиба (PF-05212384), панулисиба (P-7170), таселисиба (GDC-0032), транс-2-амино-8-[4-(2-гидроксиэтоксид)циклогексил]-6-(6-метоксипиримидин-3-ил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (PF-04691502), дувелисиба (ABBV-954), N2-[4-оксо-4-[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолин-4-ил]-4-илметокси]бутирил-L-аргинилглицил-L-аспартил-L-серина ацетата (SF-1126), пиктилисиба (GDC-0941), 2-метил-1-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-6-(морфолин-4-ил)-1H-бензимидазол-4-карбоновой кислоты (GSK2636771), идедалисиба (GS-1101), умбралисиба тозилата (TGR-1202), пиктилисиба (GDC-0941), копанлисиба гидрохлорида (BAY 84-1236), дактолисиба (BEZ-235), 1-(4-[5-[5-амино-6-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразин-2-ил]-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил] пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-она (AZD-8835), 5-[6,6-диметил-4-(морфолин-4-ил)-8,9-дигидро-6H-[1,4]оксазино[4,3-e]пурин-2-ил]пиримидин-2-амин (GDC-0084), эверолимуса, рапамицина, перифозина, сиролимуса и темсиролимуса. В одном воплощении субъект ранее получал лечение бупарлисибом или алпелисибом отдельно или в комбинации. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатической меланомой (например, метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение ингибитором BRAF и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил-1-сульфонамида и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилиумаба, ниволумаба и пембролизумаба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатической меланомой (например, метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение ингибитором BRAF, ингибитором MEK и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропоксид]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-иодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-иодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-иодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диола (ТАК-733), и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1). В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными

из ипилимумаба, ниволумаба и пембролизумаба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с МЕК-ассоциированной опухолью, субъект с метастатической меланомой (например, метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, алкилирующими агентами до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение алкилирующими агентами, выбранными из темозоломида, фотемустина, ломустина и кармустина. В одном воплощении субъект ранее получал лечение темозоломидом. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с МЕК-ассоциированной опухолью, субъект с метастатическим колоректальным раком (например, метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение ингибитором МЕК и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором МЕК, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропоксид]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-иодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-иодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (ТАК-733), и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1). В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором МЕК, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба и пембролизумаба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором МЕК, который представляет собой биниметиниб, и ингибитором иммунных контрольных точек, который представляет собой ниволумаб, ипилимумаб или пембролизумаб. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с МЕК-ассоциированной опухолью, субъект с метастатическим колоректальным раком (например, метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и сасанлимаба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с МЕК-ассоциированной опухолью, субъект с метастатическим колоректальным раком (например, мутантным метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект получал лечение оксалиплатином, иринотеканом, FOLFOXIRI (оксалиплатин, иринотекан и фторурацил), FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан) или CAPEOX (капецитабин и оксалиплатин) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с МЕК-ассоциированной опухолью, субъект с метастатическим колоректальным раком (например, метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение ингибитором EGFR, ингибитором BRAF и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его



фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект с метастатическим колоректальным раком ранее получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, gefитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригаиниба, ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, ингибитором BRAF, который представляет собой вемурафениб, и цитотоксическим химиотерапевтическим агентом, который представляет собой иринотекан. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатическим колоректальным раком (например, метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение ингибитором EGFR и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, gefитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригаиниба, и одним или более чем одним химиотерапевтическим агентом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, и цитотоксическим химиотерапевтическим агентом, который представляет собой иринотекан или FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан). В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (например, метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами EGFR до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами EGFR, независимо выбранными из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, gefитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригаиниба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение эрлотинибом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение gefитинибом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение эрлотинибом и gefитинибом. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (например, метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией BRAF) ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]-пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропоксид]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-иодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-иодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-иодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, gefитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригаиниба, до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект с метастатическим раком щитовидной железы (например, метастатическим раком щитовидной железы с мутацией BRAF V600 или слиянием BRAF) ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом.

мидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (ТАК-733), и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба, до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении во время указанного предыдущего лечения у субъекта развились метастазы в головной мозг.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект имеет LMD и ранее получал лечение ингибитором BRAF с одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба и пембролизумаба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект имеет LMD и ранее получал лечение ингибитором BRAF, ингибитором MEK и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо-[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (ТАК-733), и ингибитором иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1). В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба и пембролизумаба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект имеет LMD и ранее получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых здесь, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним, например одним или двумя, ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба и пембролизумаба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект имеет глиому и ранее был подвергнут хирургическому вмешательству до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.



чевой терапии и получал лечение алкилирующим агентом до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее был подвергнут хирургическому вмешательству, лучевой терапии (например, лучевой терапии всего головного мозга или стереотаксической радиохирургии) и получал лечение алкилирующим агентом, выбранным из темозоломида, ломустина и кармустина. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект имеет MEK-ассоциированную глиому и ранее получал лечение ингибитором BRAF до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720), вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394). В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект имеет MEK-ассоциированную глиому и ранее получал лечение ингибитором BRAF и ингибитором MEK до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720), вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропоксидил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-иодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-иодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-иодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (ТАК-733). В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении раскрытого здесь способа лечения субъекта с MEK-ассоциированной опухолью, субъект имеет MEK-ассоциированную ганглиоглиому ствола головного мозга и ранее получал лечение ингибитором BRAF до лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394). В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению.

Несмотря на то что генетическая основа онкогенеза может варьироваться при разных типах рака, клеточные и молекулярные механизмы, необходимые для образования метастазов, по-видимому, являются сходными для всех типов солидных опухолей. Во время метастатического каскада раковые клетки теряют ингибирующие рост ответные реакции, подвергаются изменениям адгезивности и вырабатывают ферменты, которые могут разрушить компоненты внеклеточного матрикса. Это приводит к откреплению опухолевых клеток от исходной опухоли, инфильтрации в кровотоки через новообразованную сосудистую сеть, миграции и трансудации опухолевых клеток в благоприятных отдаленных участках, где они могут образовывать колонии. Был выявлен ряд генов, которые являются промоторами или супрессорами метастазирования.

Соответственно, здесь также предложены способы лечения, ингибирования, предупреждения, содействия предупреждению или уменьшения метастазирования MEK-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль используют в комбинации с одним или более чем одним видом противоопухолевой терапии, независимо выбранным из хирургического вмешательства (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), лучевой терапии и введения противоопухолевого агента.

Использованный здесь термин "лечение метастазирования" означает сокращение размера, снижение прогрессирования и/или дальнейшего распространения одного или более чем одного метастаза.

Использованный здесь термин "ингибирование метастазирования" означает снижение возникновения (или повторного возникновения) одного или более чем одного метастаза, предупреждение возникновения (или повторного возникновения) одного или более чем одного метастаза или снижение распространения одного или более чем одного метастаза.

В одном воплощении субъекта, получающего лечение согласно любому из способов, раскрытых здесь, можно оценивать согласно одному или более чем одному стандартному критерию оценки ответной реакции, известному в данной области техники, включая RECIST (Критерии оценки ответа солидных опухолей, например RECIST версия 1.0, RECIST версия 1.1 и модифицированная версия RECIST 1.1 (mRECIST 1.1)), RANO-BM (Оценка ответа метастазов в головной мозг в нейроонкологии), Macdonald, RANO-LMD и NANO (Неврологическая оценка в нейроонкологии). В одном воплощении любого из указанных критериев опухоль оценивают путем проведения визуализирующего исследования (например, МРВ, КТ, МДКТ или ПЭТ). В одном воплощении ответ на лечение оценивают в соответствии с RECIST версия 1.1, где полный ответ (CR) определяют как полное исчезновение всех опухолевых очагов поражения; частичный ответ (PR) определяют как снижение суммы измерений опухоли по меньшей мере на 30%; прогрессирующее заболевание (PD) определяют как увеличение по меньшей мере на 20% суммы измерений опухоли (причем развитие новых очагов поражения или существенное прогрессирование нецелевых очагов поражения также определяют как PD), где увеличение по меньшей мере на 5 мм от исходного значения оценивают как PD; и стабильное заболевание (SD) определяют как ни достаточное уменьшение, чтобы квалифицировать PR, ни достаточное увеличение, чтобы квалифицировать PD, принимая в качестве эталона наименьшие суммарные диаметры во время лечения. В одном воплощении оценки включают интракраниальный ответ (оцениваемый в соответствии с модифицированной версией RECIST с использованием МРВ с гадолиниевым усилением), экстракраниальный ответ, общую частоту ответов, частоту контроля заболевания (DCR), продолжительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS).

Использованный здесь термин "эффективная доза" или "эффективное количество" лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для оказания полезного или желаемого воздействия на любой один или более чем один симптом, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, возникающие при развитии заболевания. Для терапевтического применения "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству вводимого соединения, которое в некоторой степени облегчит один или более чем один симптом расстройства, которое лечат. Что касается лечения рака, терапевтически эффективное количество относится к такому количеству, которое обладает эффектом (1) уменьшения размера опухоли, (2) ингибирования (т.е. замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) метастазирования опухоли, (3) ингибирования до некоторой степени (т.е. замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) роста опухоли или инвазивности опухоли, (4) облегчения до некоторой степени (или, предпочтительно, устранения) одного или более чем одного признака или симптома, связанного с раком, (5) уменьшения дозы других лекарств, требуемых для лечения заболевания, и/или (6) усиления эффекта другого лекарства, и/или (7) задержки прогрессирования заболевания у пациента.

Эффективная доза может быть введена за одно или более чем одно введение. В целях данного изобретения эффективная доза лекарственного препарата, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для проведения профилактического или терапевтического лечения, либо напрямую, либо опосредовано. В клиническом контексте подразумевают, что эффективная доза лекарственного препарата, соединения или фармацевтической композиции может быть достигнута или не может быть достигнута в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более чем одного соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. В одном воплощении фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента.

В одном воплощении согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В одном воплощении фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента.

Соответственно, в одном воплощении согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция для применения в лечении аномального клеточного роста у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Использованный здесь термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения организма и не подавляет биологическую активность и свойства вводимого соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель может включать любой обычный фармацевтический носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние носителя или эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Если требуется, фармацевтические композиции могут содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, эксципиенты и тому подобное.

Термин "эксципиент" использован здесь для описания любого ингредиента, отличного от соединения(ий) по изобретению. Выбор эксципиента в значительной степени будет зависеть от факторов, таких как способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Использованный здесь термин "эксципиент" включает любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и антифунгальные агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты, носители, разбавители и им подобные, которые физиологически совместимы. Примеры эксципиентов включают один или более чем один эксципиент, выбранный из воды, физиологического раствора, фосфатно-солевого буферного раствора, декстрозы, глицерина, этанола и тому подобного, а также их комбинаций, и могут включать изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия или полиспирты, такие как маннит или сорбит в композиции. Примеры эксципиентов также включают различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, если требуется, содержать дополнительные эксципиенты, такие как корригенты, связующие/связывающие агенты, смазывающие вещества, разрыхлители, подслащивающие вещества или ароматизаторы, красящие вещества или красители и тому подобные. Например, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Примеры эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и виды крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли, без ограничения. Таким образом, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Примеры эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и виды крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли, без ограничения. Кроме того, для целей таблетирования часто используют смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в мягких и твердых желатиновых капсулах. Поэтому неограничивающие примеры веществ включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения требуются водные суспензии или эликсиры, активное соединение в них можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями и, если требуется, эмульгаторами или суспендирующими агентами вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Примеры эксципиентов также включают фармацевтически приемлемые вещества, такие как смачивающие агенты, или небольшие количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, консерванты или буферы, которые увеличивают срок хранения или эффективность соединения.

Фармацевтическая композиция может находиться, например, в форме, подходящей для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, жидких растворов (например, растворов для инъекций и инфузий) для парентерального введения в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного применения в виде мази или крема, порошков, липосом и суппозиторий (например, для ректального введения в виде суппозитория). Примеры форм для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например в водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Если требуется, такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены. Форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз.

Соединения по изобретению могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать глотание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение попадает в кровотоки непосредственно изо рта. Препараты, подходящие для перорального введения, включают твердые препараты, такие как таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости или порошки, лепешки (включая наполненные жидкостью), жевательные таблетки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосомы,

пленки (включая мукоадгезивные), овули, спреи и жидкие препараты. Такие капсулы или таблетки могут содержать препарат с контролируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть приготовлены с энтеросолюбильным покрытием.

Жидкие препараты включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие препараты могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и обычно включают носитель или адъювант, например такой как один или более чем один из смачивающих, эмульгирующих, суспендирующих, ароматизирующих (например, подслащивающих) агентов или отдушек, например вода, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлоза или подходящее масло, и один или более чем один эмульгатор и/или суспендирующий агент. Жидкие препараты также могут быть приготовлены посредством разведения твердого вещества, например, из саше.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в быстрорастворимых лекарственных формах, лекарственных формах для рассасывания, таких, которые описаны в Expert Opinion in Theotherapy Patents, 11 (6), 981-986, Liang и Chen (2001), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей его полноте.

Для таблетированных лекарственных форм в зависимости от дозы лекарственный препарат может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, более типично от 5 до 60 мас.% лекарственной формы. Помимо лекарственного препарата таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают крахмал гликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, замещенную низшим алкилом гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Обычно разрыхлитель будет составлять от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.% лекарственной формы. Связующие вещества обычно используют для придания когезионных свойств таблетированному препарату. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводная и тому подобное), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция. Таблетки могут также возможно включать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и скользящие агенты, такие как диоксид кремния и тальк. Когда они присутствуют, поверхностно-активные вещества обычно находятся в количествах от 0,2 до 5 мас.% от массы таблетки, а скользящие агенты обычно в количестве от 0,2 до 1 мас.% от массы таблетки. Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количествах от 0,25 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% таблетки. Другие обычные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизаторы, консерванты и агенты, маскирующие вкус. Таблеточные смеси можно спрессовывать прямым прессованием или с помощью роликов с образованием таблеток. Таблеточные смеси или части смесей альтернативно могут быть подвергнуты влажному гранулированию, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, замораживанию расплава или экструдированию перед таблетированием. Конечный препарат может включать один или более чем один слой и может иметь покрытие или не иметь покрытия; или быть инкапсулированным. Твердые препараты для перорального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают замедленное, продолжительное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Для перорального введения композиции могут быть представлены в форме таблеток или капсул, содержащих 0,01; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 25,0; 50,0; 75,0 или 100 миллиграммов активного ингредиента для симптоматической корректировки дозы у пациента. Лекарственное средство обычно содержит от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг активного ингредиента. В другом воплощении лекарственное средство содержит от приблизительно 0,01 до 0,25 мг активного ингредиента. В другом воплощении лекарственное средство содержит приблизительно 0,25; 0,5; 1,0; 5,0; 15 или 25 мг активного ингредиента.

Соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, внутригрудное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроигольчатые) инъекторы, безыгольные инъекторы и инфузионную технику. Инъекционные препараты (например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии) могут быть приготовлены согласно известной области техники при использовании одного или более чем одного подходящего диспергирующего, увлажняющего или суспендирующего агента. Препараты для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые

могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до значений рН от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более удобно приготовлены в виде стерильного неводного раствора или в виде сухой формы для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода. Приготовление в стерильных условиях препаратов для парентерального введения, например посредством лиофилизации, может быть легко осуществлено при использовании стандартных фармацевтических методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Растворимость соединений по изобретению, используемых в приготовлении растворов для парентерального введения, может быть увеличена посредством использования соответствующих методов приготовления, таких как включение агентов, увеличивающих растворимость.

Препараты для парентерального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают замедленное, продолжительное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение. Таким образом, соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких препаратов включают стенты с лекарственным покрытием и микросферы PLGA (на основе сополимера молочной и гликолевой кислот).

Соединения по изобретению также могут быть введены местно на кожу или слизистые, а именно дермально или трансдермально, например посредством трансдермальных пластырей или устройств для ионофореза, интраокулярного введения или интраназального или ингаляционного введения. Препарат для местного введения может включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Когда соединения по данному изобретению вводят посредством трансдермального устройства, введение осуществляют с использованием пластыря либо с резервуаром и пористой мембраной, либо с разнообразными твердыми матрицами. Типичные препараты для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бандаж и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проникновения. Другие способы местного применения включают доставку посредством электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и микроигельной или безыгельной (например, Powderject™, Bioject™ и так далее) инъекции.

Препараты, подходящие для местного введения в глаз, включают, например, глазные капли, где соединение по данному изобретению растворено или суспендировано в подходящем эксципиенте. Типичный препарат, подходящий для окулярного или внутриушного введения, может находиться в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным значением рН. Другие препараты, подходящие для окулярного и внутриушного введения, включают мази, биоразлагаемые (т.е. рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и небiorазлагаемые (т.е. силиконовые) имплантаты, облатки, линзы и дисперсные или везикулярные системы, такие как наносомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например желатиновая камедь, может быть включен вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие препараты могут также быть доставлены посредством ионофореза.

Препараты для местного введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают замедленное, продолжительное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению также могут быть введены интраназально или посредством ингаляции, обычно в форме сухого порошка (либо отдельно, в виде смеси, например в сухой смеси с лактозой, или в виде частицы смешанного компонента, например смешанного с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, помпы, спрея, распылителя (предпочтительно распылителя, в котором для получения тонкого тумана используется электрогидродинамика) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин. Контейнер под давлением, помпа, спрей, распылитель или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения(соединений) по изобретению, содержащую, например этанол, водный раствор этанола или альтернативный агент, подходящий для диспергирования, солюбилизации или длительного высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможно поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота. Перед применением препарата в виде сухого порошка или суспензии лекарственный препарат может быть микронизирован до размера, подходящего для доставки посредством ингаляции (обычно менее 5 микрон).



Это может быть достигнуто посредством любого соответствующего способа измельчения, такого как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритическим флюидом с образованием наночастиц, гомогенизация высокого давления или сушка распылением.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозы)), блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены таким образом, чтобы содержать порошковую смесь соединения по изобретению, подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал и усилитель эффективности, такой как L-лейцин, маннит или стерат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, последнее предпочтительно. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к тем препаратам по изобретению, которые предназначены для ингаляционного/интраназального введения.

Соединения по изобретению могут быть введены ректально или вагинально, например в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао представляет собой традиционную основу для суппозитория, но, если целесообразно, могут быть использованы различные альтернативные вещества.

Препараты для ректального/вагинального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают замедленное, продолжительное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным значением pH. Другие препараты, подходящие для окулярного и внутриушного введения, включают мази, биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и небiorазлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, облатки, линзы и дисперсные или везикулярные системы, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например желатин, может быть включен вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие препараты также могут быть доставлены посредством ионофореза.

Препараты для глазного/ушного введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают замедленное, продолжительное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Также могут быть использованы другие эксципиенты и пути введения, известные в области фармацевтики. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены посредством любых хорошо известных методов фармацевтики, таких как методы эффективного приготовления и введения. Вышеприведенные обсуждения относительно эффективных препаратов и методик введения хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных руководствах. Препараты лекарственных средств обсуждаются, например в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Приемлемые эксципиенты нетоксичны для субъектов в используемых дозировках и концентрациях и могут включать одно или более чем одно из следующих веществ: 1) буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; 2) соли, такие как хлорид натрия; 3) антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или метионин; 4) консерванты, такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый или бензиловый спирт; 5) алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехин, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол или мета-крезол; 6) низкомолекулярные (менее примерно 10 остатков) полипептиды; 7) белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; 8) гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; 9) аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; 10) моносахариды, дисахариды или другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; 11) хелатирующие агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); 12) сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; 13) солеобразующие противоионы, такие как натрий, комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок), или 14) неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты (например, полисорбат 20 или полисорбат 80), полоксамеры или полиэтиленгликоль (PEG).

Содержащиеся в липосомах соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством способов, известных в данной области техники (см., например, Chang, H.I.; Yeh, M.K.; Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy; Int J Nanomedicine

2012; 7; 49-60). Особенно подходящие липосомы могут быть получены посредством способа обращенно-фазового выпаривания с липидной композицией, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и производное фосфатидилэтаноламина с PEG (PEG-PE). Липосомы экструдируют через фильтры с определенным размером пор для получения липосом требуемого диаметра.

Соединения по изобретению также могут быть заключены в микрокапсулы, полученные, например, посредством методов коацервации или посредством межфазной полимеризации, например гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли(метилметакрилатные) микрокапсулы, соответственно, в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методики раскрыты в Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Mack Publishing (2000).

Могут быть использованы препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединения по изобретению, эти матрицы находятся в виде формованных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают полиэфир, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и 7-этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной и гликолевой кислоты, такие как сополимеры, используемые в ацетате лейпролида для суспензии депо (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида), изобутират ацетата сахарозы и поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Препараты, используемые для внутривенного введения, должны быть стерильными. Это легко достигается посредством, например, фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Соединения по изобретению обычно помещают в контейнер, имеющий стерильное отверстие для доступа, например, пакет с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций.

Подходящие эмульсии могут быть получены с использованием имеющихся в продаже жировых эмульсий, таких как липидные эмульсии, содержащие соевое масло, жировая эмульсия для внутривенного введения (например, содержащая сафлоровое масло, соевое масло, яичные фосфатиды и глицерин в воде), эмульсии, содержащие соевое масло и триглицериды со средней длиной цепи, и липидные эмульсии хлопкового масла. Активный ингредиент может быть либо растворен в предварительно смешанной эмульсионной композиции, либо, альтернативно, он может быть растворен в масле (например, соевом масле, сафлоровом масле, хлопковом масле, кунжутном масле, кукурузном масле или миндальном масле) и эмульсии, образованной при смешивании с фосфолипидом (например, яичными фосфолипидами, фосфолипидами сои или соевым лецитином) и водой. Следует понимать, что для регулирования тоничности эмульсии могут быть добавлены и другие ингредиенты, например глицерин или глюкоза. Подходящие эмульсии обычно будут содержать до 20% масла, например от 5 до 20%. Жировая эмульсия может содержать капли жира размером от 0,1 до 1,0 мкм, в частности от 0,1 до 0,5 мкм, и иметь значение pH в диапазоне от 5,5 до 8,0.

Например, эмульсионные композиции могут представлять собой композиции, приготовленные путем смешивания соединения по изобретению с липидными эмульсиями, содержащими соевое масло или его компоненты (соевое масло, яичные фосфолипиды, глицерин и воду).

Промежуточный продукт лекарственного средства (DPI) представляет собой частично переработанный материал, который должен быть подвергнут дальнейшим стадиям обработки, прежде чем он станет балк-продуктом лекарственного средства. Соединения по изобретению могут быть включены в состав промежуточного продукта лекарственного средства DPI, содержащего активный ингредиент в форме с более высокой свободной энергией, чем в кристаллической форме. Одной из причин использования DPI является улучшение характеристик пероральной абсорбции из-за низкой растворимости, медленного растворения, улучшенного массопереноса через слизистый слой, прилегающий к эпителиальным клеткам, и, в некоторых случаях, ограничений из-за биологических барьеров, таких как метаболизм и транспортеры. Другие причины могут включать улучшенную стабильность в твердом состоянии и технологичность последующей обработки. В одном воплощении промежуточный продукт лекарственного средства содержит соединение по изобретению, выделенное и стабилизированное в аморфном состоянии (например, аморфные твердые дисперсии (ASD)). Существует множество технологий, известных в данной области техники, по изготовлению ASD, позволяющих получить материал, подходящий для интеграции в балк-продукт лекарственного средства, например высушенные распылением дисперсии (SDD), экструдаты из расплава (часто называемые HME), соосажденные вещества, аморфные наночастицы лекарственного средства и наноадсорбаты. В одном воплощении аморфные твердые дисперсии содержат соединение по изобретению и полимерный эксципиент. Другие эксципиенты, а также концентрации указанных эксципиентов и соединений по изобретению хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных руководствах. См., например, "Amorphous Solid Dispersions Theory and Practice" Navnit Shah et al.

В другом аспекте согласно изобретению предложено соединение по изобретению или его фарма-

цветически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, в частности лекарственного средства для лечения аномального клеточного роста.

В другом аспекте согласно изобретению предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения у субъекта аномального клеточного роста, например опухоли, например МЕК-ассоциированной опухоли, у субъекта.

В другом аспекте согласно изобретению предложено соединение любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аномального клеточного роста, например опухоли, например МЕК-ассоциированной опухоли.

На введение соединений по изобретению можно влиять посредством любого способа, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральные пути введения, интрадуоденальные пути введения, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение.

Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько разделенных доз с течением времени или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, как того требует терапевтическая ситуация. Особенно выгодно готовить парентеральные композиции в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. Стандартная лекарственная форма, используемая здесь, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для лечения субъектов-млекопитающих; причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для достижения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация на стандартные лекарственные формы по изобретению обусловлена и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик вводимого соединения и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничений, характерных для области компаундирования такого активного соединения для лечения чувствительности у людей.

Таким образом, квалифицированным специалистам понятно, исходя из раскрытия, представленного здесь, что дозы и режим дозирования корректируются в соответствии со способами, хорошо известными в терапевтической области. То есть максимальная переносимая доза может быть легко установлена и также может быть определено эффективное количество, обеспечивающее видимый терапевтический эффект для пациента, так же как и требования к времени введения каждого агента для достижения видимого терапевтического эффекта у пациента. Таким образом, хотя некоторые режимы дозирования и введения приведены здесь в качестве примеров, эти примеры никоим образом не ограничивают режим дозирования и введения, который может быть предложен пациенту при практическом применении настоящего изобретения.

Следует отметить, что величина дозировки может изменяться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое следует облегчить, и может включать однократные или многократные дозы. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта, конкретные режимы дозирования должны быть скорректированы через некоторое время согласно индивидуальной потребности и на усмотрение специалиста, который осуществляет введение или контролирует введение композиций, и что диапазоны доз, указанные здесь, приведены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема или применения заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящим изобретением охватывается индивидуальное повышение дозы для пациента, которое определяется квалифицированным специалистом. Определение соответствующих доз и режимов введения химиотерапевтического агента хорошо известны в соответствующей области техники и будут понятны специалисту в данной области техники после ознакомления с идеями, раскрытыми здесь. В одном воплощении эффективная доза обычно находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг веса тела в сутки, и часто от примерно 0,01 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или разделенной дозах. Для человека весом 70 кг это будет составлять от примерно 0,07 мг/сутки до примерно 7000 мг/сутки, чаще от примерно 10 мг/сутки до примерно 1000 мг/сутки. Иногда доза составляет примерно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 750, 800, 900 или 1000 мг/сутки. Иногда доза составляет от примерно 10 мг/сутки до примерно 1000 мг/сутки, от примерно 10 мг/сутки до примерно 750 мг/сутки, от примерно 10 мг/сутки до примерно 600 мг/сутки, от примерно 10 мг/сутки до примерно 300 мг/сутки, от примерно 10 мг/сутки до примерно 150 мг/сутки, от примерно 20 мг/сутки до примерно 750 мг/сутки, от примерно 20 мг/сутки до примерно до 600 мг/сутки, от примерно 20 мг/сутки до примерно 300 мг/сутки, от примерно 20 мг/сутки до примерно 150 мг/сутки, от примерно 50 мг/сутки до примерно 750 мг/сутки, от примерно 50 мг/сутки до примерно 600 мг/сутки, от примерно 50 мг/сутки до примерно 300 мг/сутки, от примерно 50 мг/сутки до примерно 150 мг/сутки, от примерно 75 мг/сутки до примерно 750 мг/сутки, от примерно 75 мг/сутки до примерно 600 мг/сутки, от примерно 75 мг/сутки до примерно 300 мг/сутки или от примерно 75

мг/сутки до примерно 150 мг/сутки. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, в то время как в других случаях могут быть использованы еще большие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, при этом такие большие дозы обычно разделены на несколько небольших доз для введения в течение суток. В одном воплощении субъекту вводят примерно 50 мг/сутки.

Поскольку может быть желательно вводить комбинацию активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, две или более фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, могут быть удобно объединены в форме набора, подходящего для совместного введения композиций, который включен в объем настоящего изобретения. Таким образом, набор по изобретению включает две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является привычная блистерная упаковка, используемая для упаковок таблеток, капсул и тому подобного.

Набор по изобретению особенно подходит для введения разных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций с разными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для обеспечения соблюдения режима дозирования набор обычно включает указания по применению и может быть снабжен памяткой. В некоторых воплощениях набор включает соединение или его фармацевтическую композицию и диагностический агент. В других воплощениях набор включает соединение или его фармацевтическую композицию и один или более чем один терапевтический агент, такой как ингибитор BRAF, например ингибитор BRAF, выбранный из N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида; N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида; N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида; N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида; N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида; N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида; N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}пропан-1-сульфонамида; N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида; N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}-3-фторпропан-1-сульфонамида; N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида; (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида и N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида; или его фармацевтически приемлемую соль.

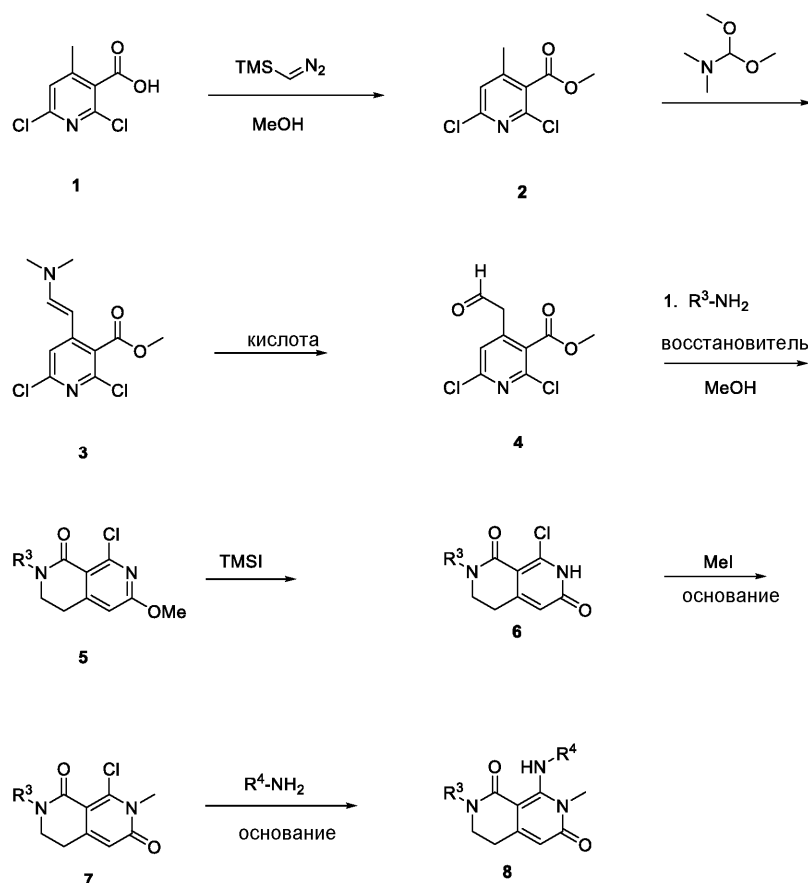
Согласно следующим схемам и текстовым описаниям предложены общие подробности получения соединений по изобретению.

Соединения по изобретению могут быть получены с помощью любого способа, известного в данной области техники, для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения по изобретению могут быть получены с помощью способов, описанных со ссылкой на последующие схемы, или с помощью конкретных способов, описанных в примерах, или с помощью способов, аналогичных и тем, и другим.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что экспериментальные условия, представленные на следующих схемах, иллюстрируют подходящие условия для осуществления показанных превращений, и что может быть необходимо или желательно изменить точные условия, используемые для получения соединений формулы I и соединений, которые соответствуют формуле I, например соединений формулы II и тому подобных.

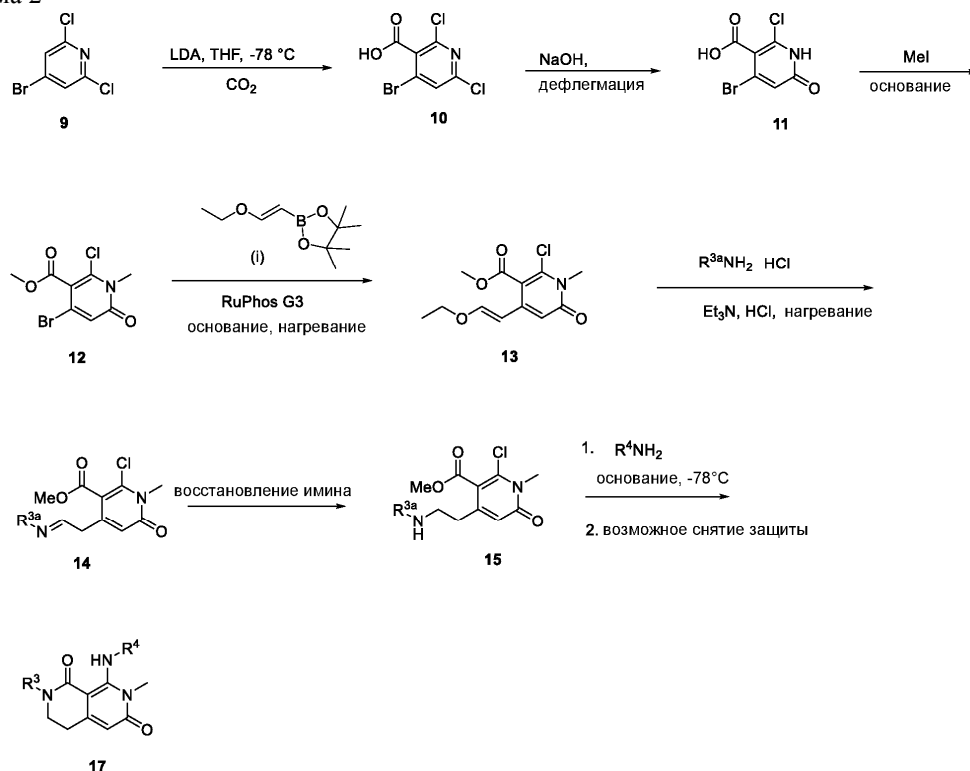
Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что на любой стадии синтеза соединений по изобретению может быть необходимо или желательно защитить одну или более чем одну чувствительную группу, чтобы избежать нежелательных побочных реакций. В частности, может быть необходимо или желательно защитить амино- или спиртовые группы. Защитные группы (PG), используемые при получении соединений по изобретению, могут быть использованы обычным образом. См., например, описанные в "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, third edition, (John Wiley and Sons, 1999), в частности, в главах 7 ("Protection for the Amino Group") и 2 ("Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols"), включенных здесь посредством ссылки, в которых также описаны способы удаления таких групп.

Схема 1



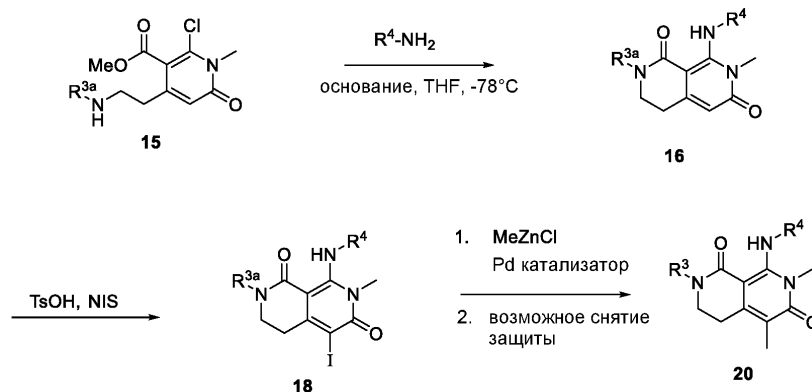
На схеме 1 описан общий способ получения соединения 8, которое является соединением формулы I, где  $\text{R}^1$  представляет собой H,  $\text{R}^2$  представляет собой H,  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил, и  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I. Имеющаяся в продаже 2,6-дихлор-4-метилникотиновая кислота (соединение 1) может быть превращена в аналог сложного эфира 2 при обработке (триметилсилил)-диазометаном. Соединение 2 может быть превращено в диметиламиновиниловое промежуточное соединение 3 при обработке диметилацеталем N,N-диметилформамида. Соединение 3 может быть превращено в промежуточный альдегид 4 при обработке подходящей кислотой, такой как соляная кислота, в подходящем растворителе, таком как простой эфир. Циклизация соединения 4 может быть достигнута посредством обработки соединения 4 реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^3\text{NH}_2$ , где  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил, в присутствии восстановителя (например, цианборгидрида натрия) в подходящем растворителе, таком как метанол, с получением соединения 5. Соединение 5 может быть превращено в соединение 6 при обработке триметилсилилиодидом в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил. Соединение 6 может быть подвергнуто метилированию посредством обработки метилиодидом в присутствии подходящего основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбоната калия, в присутствии подходящего растворителя, такого как THF (тетрагидрофуран), с получением соединения 7. Соединение 7 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^4\text{NH}_2$ , где  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 8.

Схема 2



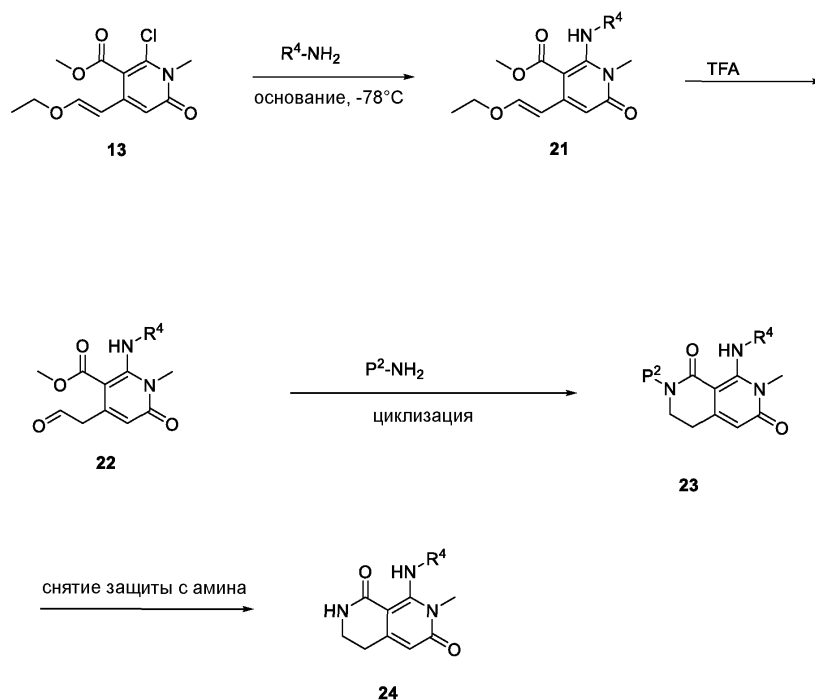
На схеме 2 описан общий способ получения соединения 17, которое является соединением формулы I, где R<sup>1</sup> представляет собой H, R<sup>2</sup> представляет собой H, R<sup>3</sup> представляет собой гидроксигидрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, и R<sup>4</sup> является таким, как определено для формулы I. Имеющийся в продаже 4-бром-2,6-дихлорпиридин может быть литирован реагентом, таким как диизопропиламид лития, и связан с диоксидом углерода с получением карбоновой кислоты 10. Соединение 10 может быть превращено в соединение 11 посредством кипячения с обратным холодильником в водном растворе основания, такого как 4 М гидроксид натрия. Соединение 11 может быть подвергнуто метилированию посредством обработки метилиодидом в присутствии подходящего основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбоната калия, в присутствии подходящего растворителя, такого как DMF (диметилформамид), с получением соединения 12. Соединение 12 может быть превращено в промежуточный виниловый эфир 13 посредством реакции Сузуки с (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (соединение (i)) при использовании катализатора, такого как метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II), и основания щелочного металла (например, карбоната щелочного металла, например водного карбоната калия) в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан. Соединение 13 может быть подвергнуто взаимодействию с образованием оксимины при обработке реагентом формулы R<sup>3a</sup>-NH<sub>2</sub>·HCl, где R<sup>3a</sup> представляет собой R<sup>1</sup>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, и R<sup>1</sup> представляет собой защитную группу спирта, такую как трет-бутил, бензил или трет-бутилдиметилсилил, при использовании триэтиламина и HCl и нагревания в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, с получением соединения 14. Соединение 14 может быть восстановлено до промежуточного алкоксиамины 15 при использовании соответствующего восстановителя, такого как цианборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как изопропанол. Соединение 15 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub>, где R<sup>4</sup> является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, и одновременно подвергнуто циклизации с последующим возможным снятием защиты, если соединение 16 содержит защитную группу R<sup>1</sup> (с использованием стандартных условий снятия защиты со спирта, известных специалистам в данной области техники, таких как фосфорная кислота, трифторуксусная кислота или фторид тетрабутиламмония) с получением соединения 17, где R<sup>3</sup> представляет собой гидроксигидрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-.

Схема 3



На схеме 3 описан общий способ получения соединения 20, которое является соединением формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $\text{CH}_3$ -,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или  $(\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси-, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 15, полученное как описано на схеме 2, где  $R^{3a}$  представляет собой  $\text{R}^1\text{O}$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или  $(\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси-, и  $\text{R}^1$  представляет собой защитную группу спирта, такую как трет-бутил, бензил или трет-бутилдиметилсилил, и где  $R^4$  является таким как определено для формулы I, может быть подвергнуто циклизации при обработке реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^4\text{NH}_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 16. Соединение 16 может быть йодировано при использовании *n*-йодсукцинимида и пара-толуолсульфоновой кислоты, в подходящем растворителе, таком как смесь MeOH:THF 1:1, с получением соединения 18. Соединение 18 может быть подвергнуто реакции сочетания Негиши с хлоридом метилцинка(II) при использовании катализатора, например палладиевого катализатора, такого как бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как THF, с последующим возможным снятием защиты, если соединение 19 содержит защитную группу (с использованием стандартных условий снятия защиты со спирта, известных специалистам в данной области техники, таких как фосфорная кислота, трифторуксусная кислота или фторид тетрабутиламмония), с получением соединения 20, где  $R^3$  представляет собой гидрокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или  $(\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси.

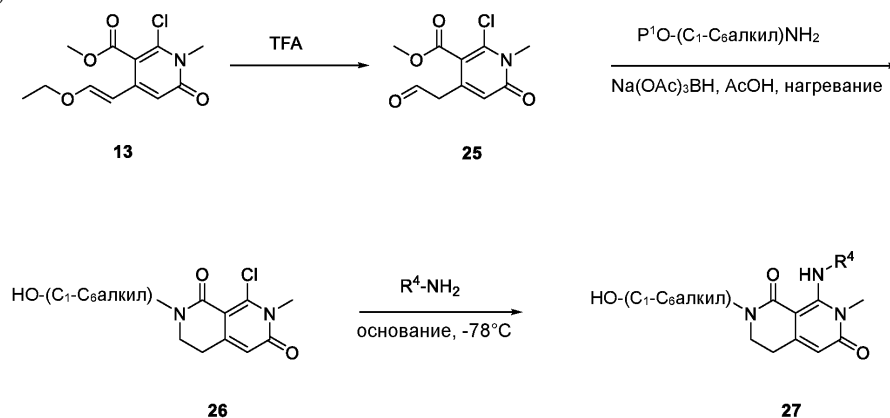
Схема 4



На схеме 4 описан общий способ получения соединения 24, которое является соединением формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой H, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 13, полученное как описано на схеме 2, может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^4\text{NH}_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого

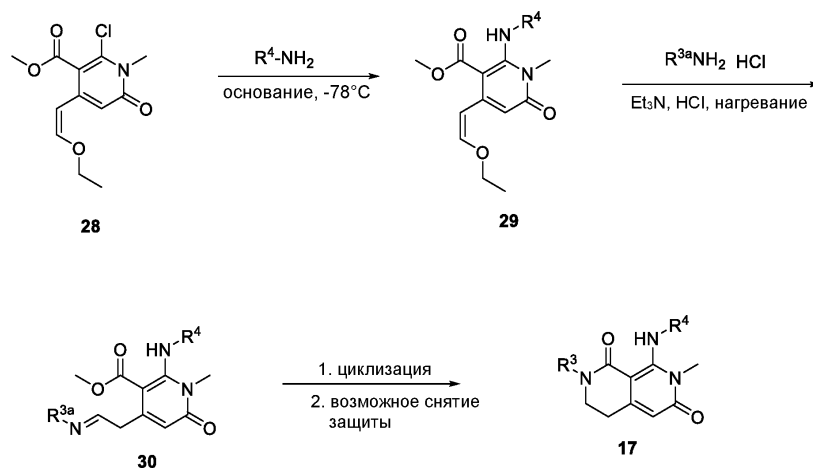
как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 21. Соединение 21 может быть гидролизовано до промежуточного альдегида 22 в кислой среде при использовании кислоты, такой как трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан. Соединение 22 может быть подвергнуто циклизации при обработке реагентом, имеющим формулу  $P^2NH_2$ , где  $P^2$  представляет собой защитную группу амина, такую как бензил, пара-метоксибензил или 2,4-диметоксибензил, при использовании агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как дихлорэтан, с получением соединения 23. Снятие защиты с соединения 23 может быть достигнуто при использовании стандартных условий снятия защиты, известных специалистам в данной области техники, таких как нагревание с трифторуксусной кислотой или соляной кислотой, с получением соединения 24.

Схема 5



На схеме 5 описан общий способ получения соединения 27, которое является соединением формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1-C_6$ -алкил, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 13, полученное как описано на схеме 2, может быть гидролизовано до промежуточного альдегида 25 при использовании подходящей кислоты, такой как трифторуксусная кислота. Соединение 25 может быть подвергнуто взаимодействию с реагентом формулы  $P^1O-(C_1-C_6\text{-алкил})-ONH_2HCl$ , где  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, такую как трет-бутилдиметилсилил, при использовании подходящего восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия и уксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как дихлорэтан при  $60^\circ C$  с получением циклизованного незащищенного соединения 26. Соединение 26 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $R^4NH_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 27.

Схема 6

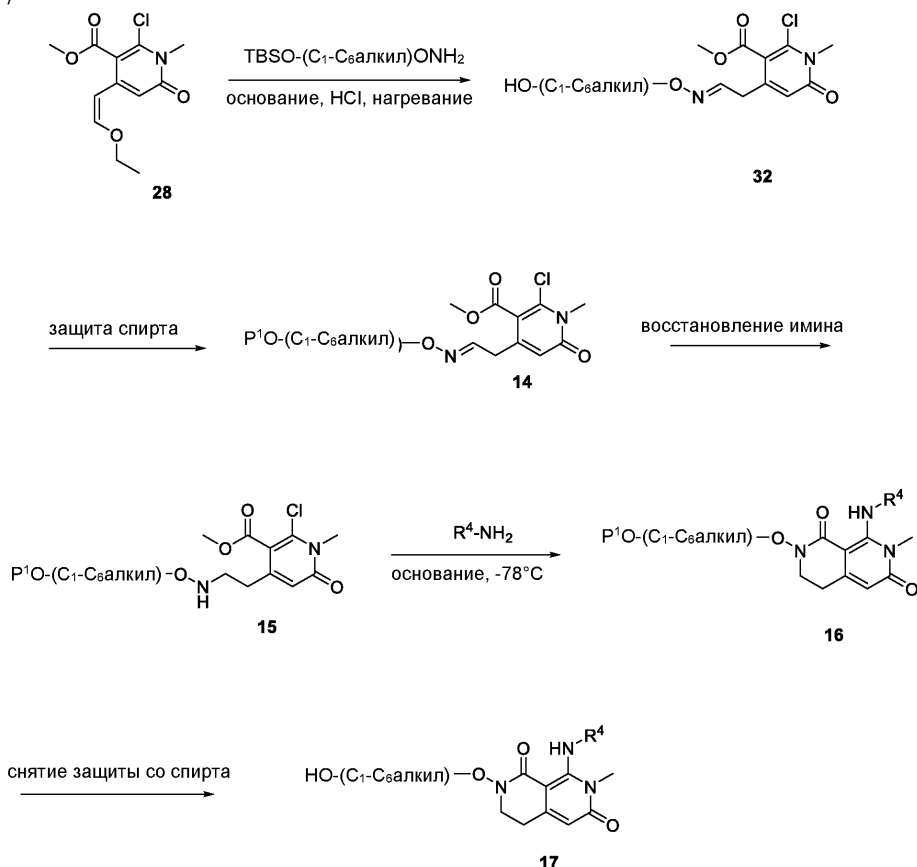


На схеме 6 описан альтернативный общий способ получения соединения 17, которое является соединением формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси-, фтор- $C_1-C_6$ -алкокси или  $(C_3-C_6\text{-циклоалкил})C_1-C_6$ -алкокси, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 28, полученное согласно способу, аналогичному описанному для соединения 13, может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $R^4NH_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 29. Соединение 29 может быть подвергнуто взаимодействию с образованием оксимины при обработке реагентом формулы  $R^{3a}NH_2 HCl$ , где  $R^{3a}$  представ-



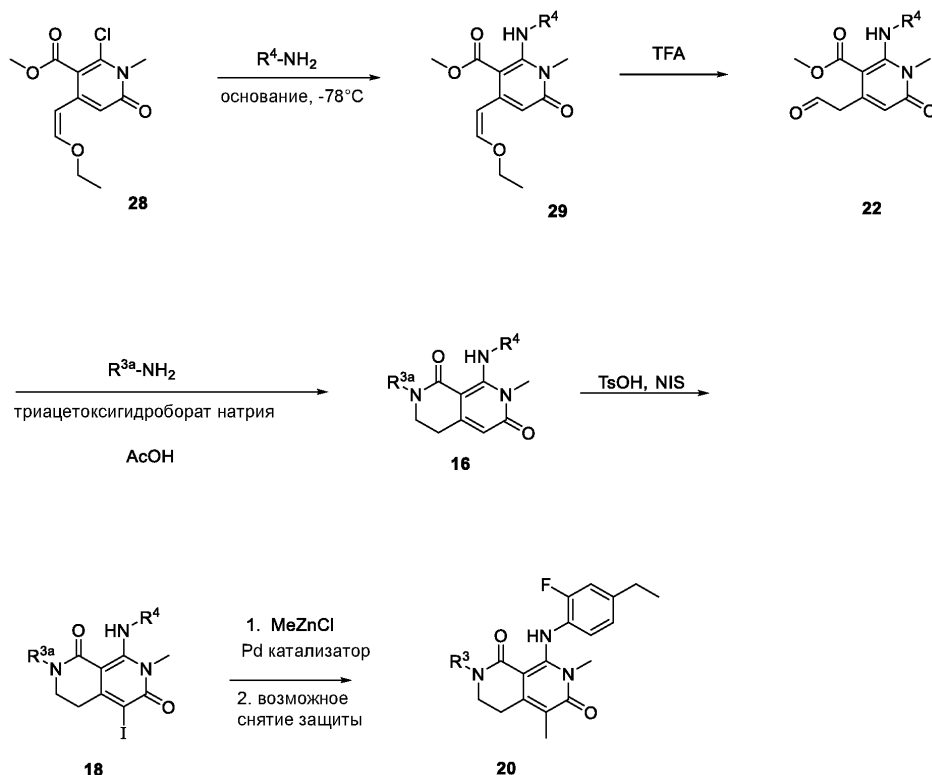
ляет собой  $P^1O-C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор $C_1-C_6$ -алкокси или  $(C_3-C_6$ -циклоалкил) $C_1-C_6$ -алкокси, и  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, такую как трет-бутил, бензил или трет-бутилдиметилсилил, при использовании триэтиламина и HCl и нагревании в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, с получением соединения 30. Соединение 30 может быть подвергнуто циклизации с помощью соответствующего восстановителя, такого как цианборгидрид натрия, и уксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как изопропанол, с последующим возможным снятием защиты, если соединение 30 содержит защитную группу  $P^1$  (с использованием стандартных условий снятия защиты со спирта, известных специалистам в данной области техники, таких как фосфорная кислота, трифторуксусная кислота или фторид тетрабутиламмония), с получением соединения 17, где  $R^3$  представляет собой гидроксид- $C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор $C_1-C_6$ -алкокси или  $(C_3-C_6$ -циклоалкил) $C_1-C_6$ -алкокси.

Схема 7



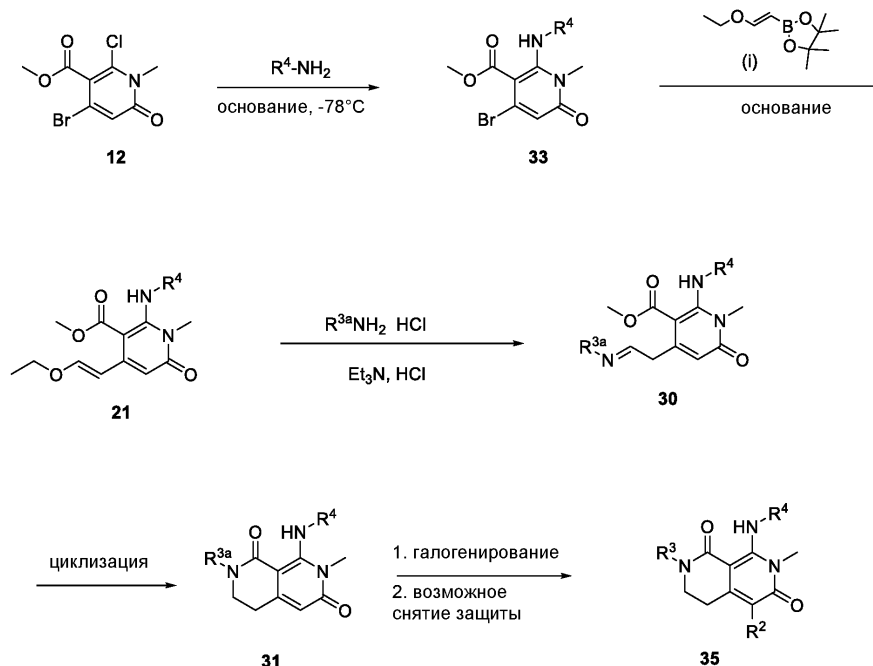
На схеме 7 описан альтернативный общий способ получения соединения 17, которое является соединением формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой гидроксид $C_1-C_6$ -алкокси, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 28 может быть подвергнуто взаимодействию с образованием оксимина при обработке реагентом формулы  $TBSO-(C_1-C_6\text{алкил})-ONH_2 \cdot HCl$  при использовании триэтиламина и HCl и нагревании в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, с получением соединения 32. Соединение 32 может быть защищено соответствующей защитной группой спирта  $P^1$ , такой как трет-бутилдиметилсилил, при использовании трет-бутилдиметилсилилхлорида и подходящего основания, такого как имидазол, в подходящем растворителе, таком как DMF, с получением соединения 14. Соединение 14 может быть восстановлено до промежуточного алкоксиамина 15 при использовании соответствующего восстановителя, такого как цианборгидрид натрия в подходящем растворителе, таком как изопропанол. Соединение 15 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $R^4NH_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 16. С соединения 16 может быть снята защита с использованием стандартных условий снятия защиты со спирта, известных специалистам в данной области техники, таких как фосфорная кислота, трифторуксусная кислота или фторид тетрабутиламмония, с получением соединения 17.

Схема 8



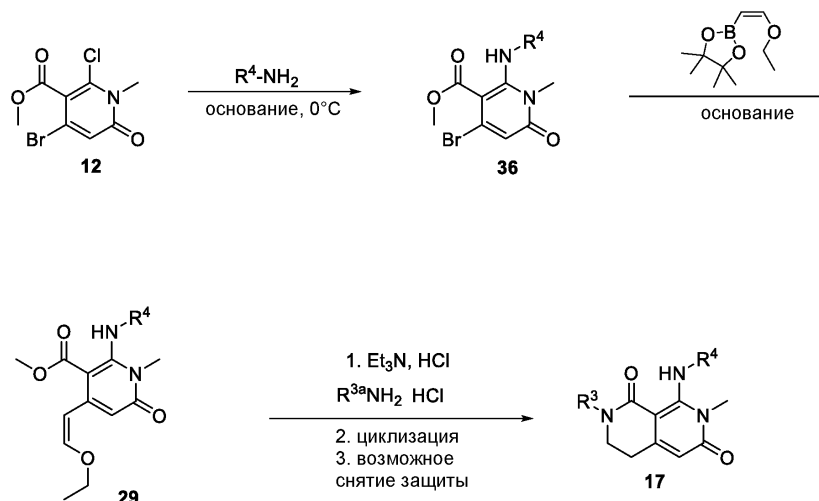
На схеме 8 описан альтернативный общий способ получения соединения 20, которое является соединением формулы I, где  $\text{R}^1$  представляет собой H,  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CH}_3$ -,  $\text{R}^3$  представляет собой гидрокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, и  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 28 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^4\text{NH}_2$ , где  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 29. Соединение 29 может быть гидролизовано до промежуточного альдегида 22 при использовании подходящей кислоты, такой как трифторуксусная кислота. Соединение 22 может быть подвергнуто взаимодействию с реагентом формулы  $\text{R}^{3a}\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ , где  $\text{R}^{3a}$  представляет собой  $\text{P}^1\text{O}-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, и  $\text{P}^1$  представляет собой защитную группу спирта, такую как трет-бутил, бензил или трет-бутилдиметилсилил, при использовании подходящего восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия, и уксусной кислоты в растворителе, таком как дихлорэтан, при  $60^\circ\text{C}$  с получением циклизированного соединения 16. Соединение 16 может быть йодировано с использованием *n*-йодсукцинимидом и пара-толуолсульфоновой кислоты в подходящем растворителе, таком как смесь  $\text{MeOH}:\text{THF}$  1:1, с получением соединения 18. Соединение 18 может быть подвергнуто реакции сочетания Негиши с хлоридом метилцинка(II) при использовании катализатора, такого как бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как THF, с последующим возможным снятием защиты, если соединение 18 содержит защитную группу  $\text{P}^1$  (с использованием стандартных условий снятия защиты со спирта, известных специалистам в данной области техники, таких как фосфорная кислота, трифторуксусная кислота или фторид тетрабуиламмония), с получением соединения 20, где  $\text{R}^3$  представляет собой гидрокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси.

Схема 9



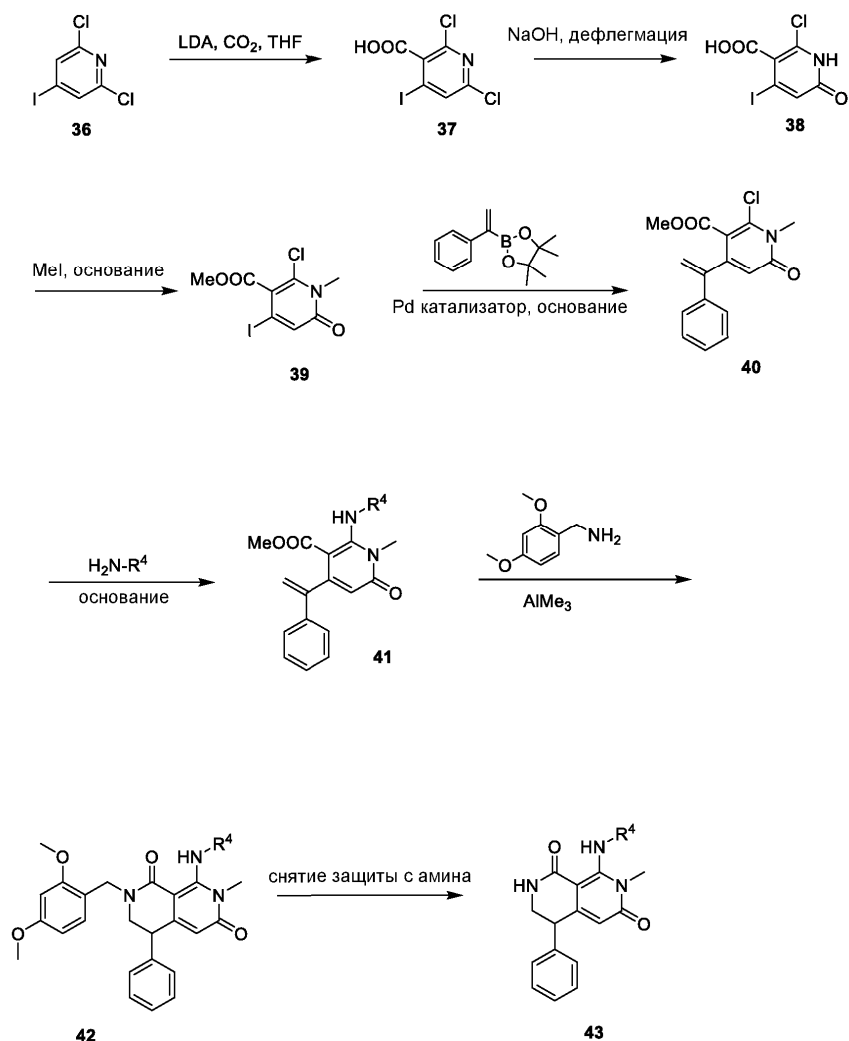
На схеме 9 описан общий способ синтеза соединения 35, которое является соединением формулы I, где  $\text{R}^1$  представляет собой H,  $\text{R}^2$  представляет собой галоген,  $\text{R}^3$  представляет собой гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, и  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 12 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^4\text{NH}_2$ , где  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 33. Соединение 33 может быть превращено в промежуточный виниловый эфир 21 посредством реакции Сузуки с (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом при использовании катализатора, например палладиевого катализатора, такого как метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)-палладий(II), и основания щелочного металла, например карбоната щелочного металла, такого как водный карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан. Соединение 21 может быть подвергнуто взаимодействию с образованием оксимины при обработке реагентом формулы  $\text{R}^{3a}\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ , где  $\text{R}^{3a}$  представляет собой  $\text{P}^1\text{O-C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, и  $\text{P}^1$  представляет собой защитную группу спирта, такую как трет-бутил, бензил или трет-бутилдиметилсилил, при использовании триэтиламина и HCl и нагревании в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, с получением соединения 30. Соединение 30 может быть обработано соответствующим восстановителем, таким как цианборгидрид натрия, и уксусной кислотой в подходящем растворителе, таком как изопропанол, с образованием циклизованного соединения 31. Соединение 31 может быть галогенировано при использовании таких условий, как обработка N-йодсукцинимидом и пара-толуолсульфоновой кислотой в смеси THF/MeOH 1:1, или N-бромсукцинимидом в подходящем растворителе, таком как DMF, или N-хлорсукцинимидом в подходящем растворителе, таком как DMF, или Selectfluor (1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторборат)) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, с последующим возможным снятием защиты, если соединение 31 имеет защитную группу  $\text{P}^1$  (такую как фосфорная кислота, трифторуксусная кислота или фторид тетрабутиламмония) с получением соединения 35, где  $\text{R}^2$  представляет собой йод, бром, хлор или фтор, соответственно, и  $\text{R}^3$  представляет собой гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси.

Схема 10



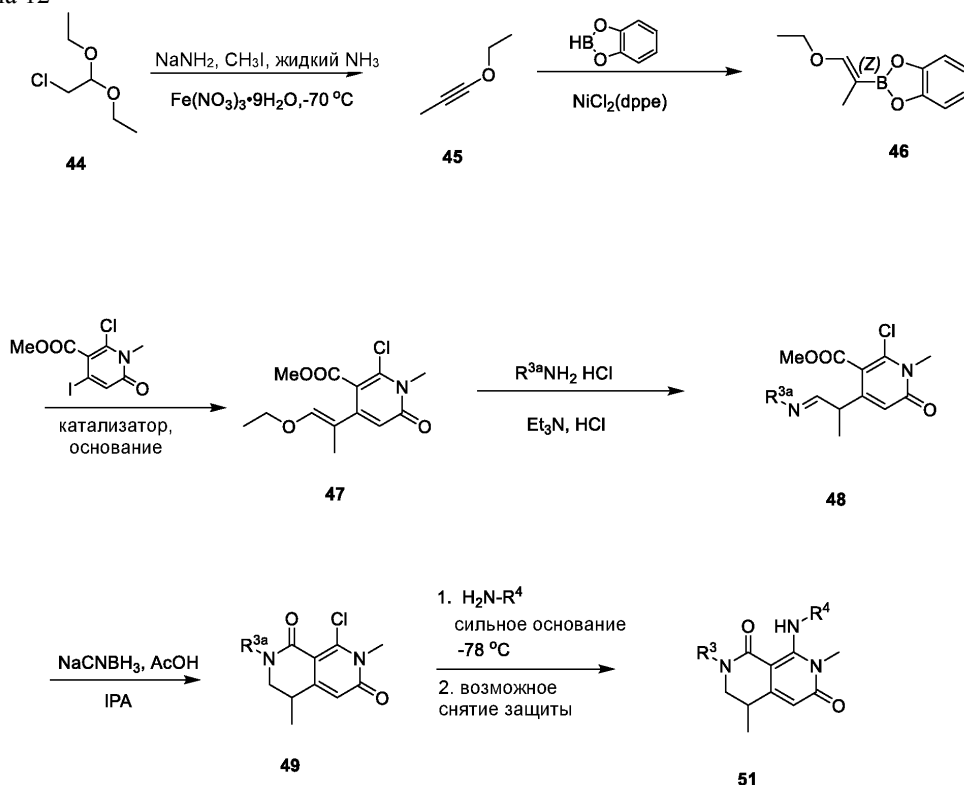
На схеме 10 описан альтернативный общий способ получения соединения 17, которое является соединением формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор- $C_1-C_6$ -алкокси или ( $C_3-C_6$ -циклоалкил)- $C_1-C_6$ -алкокси, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 12 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $R^4\text{NH}_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии подходящего основания, такого как трет-бутоксид калия, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 36. Соединение 36 может быть превращено в промежуточный виниловый эфир 29 посредством реакции Сузуки с (Z)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом при использовании катализатора, например палладиевого катализатора, такого как метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II), и подходящего основания, такого как основание щелочного металла, например карбонат щелочного металла, например водный карбонат калия, в растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран. Соединение 29 может быть подвергнуто взаимодействию с реагентом формулы  $R^{3a}\text{NH}_2\text{HCl}$ , где  $R^{3a}$  представляет собой  $P^1\text{O}-C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор- $C_1-C_6$ -алкокси или ( $C_3-C_6$ -циклоалкил)- $C_1-C_6$ -алкокси, и  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, такую как трет-бутил, бензил или трет-бутилдиметилсилил, при использовании триэтиламина и соляной кислоты в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, затем обработано подходящим восстановителем, таким как комплекс боран-пиридин, и соляной кислотой и нагрето до  $60^\circ\text{C}$  с последующим возможным снятием защиты, если соединение 29 имеет защитную группу  $P^1$  (такую как фосфорная кислота, трифторуксусная кислота или фторид тетрабутиламмония) с получением соединения 17, где  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор- $C_1-C_6$ -алкокси или ( $C_3-C_6$ -циклоалкил)- $C_1-C_6$ -алкокси.

Схема 11



На схеме 11 описан способ получения соединения 43, которое является соединением формулы I, где  $\text{R}^1$  представляет собой фенил,  $\text{R}^2$  представляет собой водород,  $\text{R}^3$  представляет собой водород, и  $\text{R}^4$  является таким, как описано для формулы I. Имеющийся в продаже 2,6-дихлор-4-йодпиридин может быть литирован реагентом, таким как диизопропиламид лития, и связан с диоксидом углерода с получением соединения 37. Соединение 37 может быть превращено в соединение 38 посредством кипячения с обратным холодильником в водном растворе основания, такого как 4М гидроксид натрия. Соединение 38 может быть подвергнуто метилированию посредством обработки метилиодидом в присутствии подходящего основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбоната калия, в присутствии подходящего растворителя, такого как DMF, с получением соединения 39. Соединение 39 может быть превращено в промежуточный виниловый эфир 40 посредством реакции Сузуки с 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-фенилвинил)-1,3,2-диоксабороланом при использовании подходящего катализатора, например палладиевого катализатора (например,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ), и основания, такого как карбонат щелочного металла (например, водный карбонат калия), в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан. Соединение 40 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^4\text{NH}_2$ , где  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 41. Соединение 41 может быть подвергнуто циклизации с (2,4-диметоксифенил)метанаминном в присутствии кислоты Льюиса, такой как триметилалюминий, посредством нагревания в подходящем растворителе, таком как толуол, с получением соединения 42. С соединения 42 может быть снята защита посредством нагревания с подходящей кислотой, такой как TFA (трифторуксусная кислота), с получением соединения 43.

Схема 12



На схеме 12 описан способ получения соединения 51, которое является соединением формулы I, где  $\text{R}^1$  представляет собой метил,  $\text{R}^2$  представляет собой водород,  $\text{R}^3$  представляет собой гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, и  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I. Соединение 44 может быть обработано  $\text{NH}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NaNH}_2$  при низкой температуре с последующей обработкой метилиодидом с получением соединения 45. Соединение 45 может быть нагрето с бензо[d][1,3,2]диоксаборолом в подходящем растворителе, таком как толуол, с катализатором, таким как  $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ , с получением соединения 46. Соединение 46 может быть превращено в соединение 47 посредством взаимодействия с соединением 39 в условиях реакции Сузуки, например в присутствии катализатора, например палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , и основания, такого как  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOtBu}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  или триэтиламин, в подходящем растворителе, например 1 смеси растворителей, такой как толуол/THF. Соединение 47 может быть подвергнуто взаимодействию с образованием оксимины при обработке реагентом формулы  $\text{R}^{3a}\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ , где  $\text{R}^{3a}$  представляет собой  $\text{P}^1\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, и  $\text{P}^1$  представляет собой защитную группу спирта, такую как трет-бутил, бензил или трет-бутилдиметилсилил, при использовании триэтиламина и  $\text{HCl}$  и нагревании в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, с получением соединения 48. Соединение 48 может быть обработано соответствующим восстановителем, таким как цианборгидрид натрия, и уксусной кислотой в подходящем растворителе, таком как изопропанол, с образованием циклизованного продукта 49. Соединение 49 может быть подвергнуто ароматическому нуклеофильному замещению при обработке реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^4\text{NH}_2$ , где  $\text{R}^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, такого как гексаметилдисилазид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, с последующим возможным снятием защиты, если соединение 49 содержит защитную группу  $\text{P}^1$  (с использованием стандартных условий снятия защиты со спирта, известных специалистам в данной области техники, таких как фосфорная кислота, трифторуксусная кислота или фторид тетрабутиламмония), с получением соединения 51, где  $\text{R}^3$  представляет собой гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, фтор $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси или ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси.

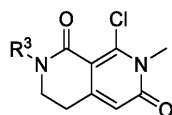
Использованный здесь термин "защитная группа амина" относится к производному групп, обычно используемых для блокирования или защиты аминогруппы, когда проводят взаимодействия с другими функциональными группами соединения. Примеры подходящих защитных групп для применения в любом из описанных здесь способов включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также многие N-гетероатомные производные, которые могут быть удалены для восстановления требуемой аминогруппы. Неограничивающими примерами защитных групп амина являются трет-бутилоксикарбонил ("Boc"), 2-триметилсилилэтоксиметил (SEM) и пара-метоксибензил (PMB). Дополнительные примеры этих групп и других защитных групп можно найти в T.W. Greene, et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006.

Использованный здесь термин "защитная группа спирта" относится к производному групп, обычно используемых для блокирования гидроксильной группы, когда проводят взаимодействия с другими функциональными группами соединения. Примеры подходящих защитных групп для применения в любом из описанных здесь способов включают бензил, тритил, силиловые эфиры и тому подобные.

Промежуточные соединения 7, 15, 18, 22, 26, 29, 30 и 31, как проиллюстрировано на приведенных выше схемах, также представляют собой новые промежуточные соединения, используемые для получения соединений формулы I, и обеспечивают дополнительные воплощения изобретения.

В одном воплощении здесь предложен способ получения соединений формулы I, включающий:

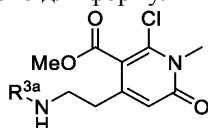
а) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, взаимодействие соединения формулы 7



7

с реагентом, имеющим формулу  $R^4NH_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания; или

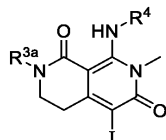
б) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор- $C_1$ - $C_6$ -алкокси или ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, циклизацию соединения формулы 15



15

где  $R^{3a}$  представляет собой  $P^1O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор- $C_1$ - $C_6$ -алкокси или ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, и  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, в присутствии реагента, имеющего формулу  $R^4NH_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания, возможно с последующим удалением защитной группы спирта, если она присутствует; или

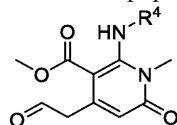
в) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ -,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор- $C_1$ - $C_6$ -алкокси или ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, обработку соединения формулы 18



18

где  $R^{3a}$  представляет собой  $P^1O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор- $C_1$ - $C_6$ -алкокси или ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, хлоридом метилцинка(II) в присутствии палладиевого катализатора с последующим удалением защитной группы спирта, если она присутствует; или

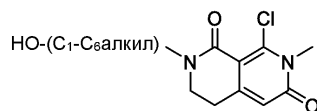
г) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой H, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, циклизацию соединения формулы 22



22

где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии реагента, имеющего формулу  $R^2NH_2$ , где  $R^2$  представляет собой защитную группу амина, с последующим удалением защитной группы амина; или

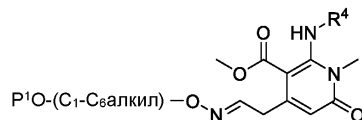
д) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкил, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, взаимодействие соединения формулы 26



26

в присутствии реагента, имеющего формулу  $R^4NH_2$ , в присутствии сильного основания, где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I; или

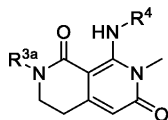
е) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1-C_6$ -алкил, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, циклизацию соединения, имеющего формулу 30



30

где  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии восстановителя с последующим удалением защитной группы спирта; или

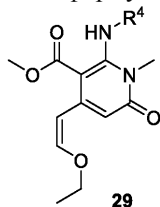
ж) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой галоген,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор- $C_1-C_6$ -алкокси или  $(C_3-C_6$ -циклоалкил)- $C_1-C_6$ -алкокси-, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, галогенирование соединения формулы 31



31

где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I,  $R^{3a}$  представляет собой  $P^1O-C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор- $C_1-C_6$ -алкокси или  $(C_3-C_6$ -циклоалкил)- $C_1-C_6$ -алкокси-, и  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, с последующим удалением защитной группы спирта, если она присутствует; или

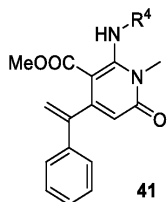
з) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1-C_6$ -алкокси-,  $C_1-C_6$ -алкокси, фтор- $C_1-C_6$ -алкокси или  $(C_3-C_6$ -циклоалкил)- $C_1-C_6$ -алкокси-, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, взаимодействие соединения формулы 29



29

где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, с реагентом формулы  $P^1O-(C_1-C_6$ -алкил)- $ONH_2HCl$ , где  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, в присутствии триэтиламина и соляной кислоты с последующим удалением защитной группы спирта; или

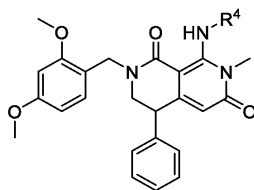
и) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой фенил,  $R^2$  представляет собой водород,  $R^3$  представляет собой водород, и  $R^4$  является таким, как описано для формулы I, циклизацию соединения, имеющего формулу 41



41

где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, с (2,4-диметоксифенил)метанмином в присутствии кислоты Льюиса при повышенной температуре с получением соединения, имеющего формулу 42

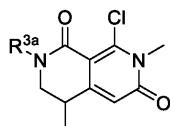




42

с последующей обработкой соединения 42 кислотой; или

к) для соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой метил,  $R^2$  представляет собой водород,  $R^3$  представляет собой гидрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси или ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил) $C_1$ - $C_6$ -алкокси, и  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, взаимодействие соединения, имеющего формулу 49



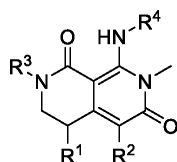
49

где  $R^{3a}$  представляет собой  $P^1O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси или ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил) $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, и  $P^1$  представляет собой защитную группу спирта, с реагентом, имеющим формулу  $R^4NH_2$ , где  $R^4$  является таким, как определено для формулы I, в присутствии сильного основания с последующим удалением защитной группы  $P^1$ , если она присутствует; и возможно превращение соединения формулы I в фармацевтически приемлемую соль.

Синтезированные промежуточные соединения 3, 4, 5, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 47, 48 и 49, как считают, также являются новыми и представляют собой дополнительные воплощения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение может быть дополнительно понято со ссылкой на следующее подробное описание воплощений изобретения и включенных в него примеров. Следует понимать, что данное изобретение не ограничивается конкретными синтетическими способами получения, которые, конечно, могут варьировать. Следует также понимать, что терминология, используемая здесь, предназначена только для описания конкретных воплощений и не предназначена для ограничения.

Воплощение E1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:  $R^1$  представляет собой H, Br,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или фенил;  $R^2$  представляет собой H, галоген или  $CH_3$ -;

$R^3$  представляет собой H, гидрокси $C_1$ - $C_6$ -алкил-, гидрокси $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил) $C_1$ - $C_6$ -алкокси-; и

$R^4$  представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтио, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкилтио, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C(=O)$ -.

Воплощение E2. Соединение по воплощению E1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой H.

Воплощение E3. Соединение по воплощению E1 или E2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой H.

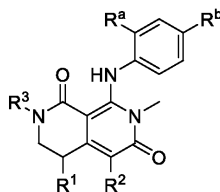
Воплощение E4. Соединение по воплощению E1 или E2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ -.

Воплощение E5. Соединение по любому из воплощений E1-E4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой гидрокси $C_1$ - $C_6$ -алкил-.

Воплощение E6. Соединение по любому из воплощений E1-E5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтио, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкилтио, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, фтор $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C(=O)$ -.

Воплощение E7. Соединение по любому из воплощений E1-E6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкилтио.

Воплощение E8. Соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой H, Br, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или фенил; R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген или CH<sub>3</sub>-;

R<sup>3</sup> представляет собой H, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-; и

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбраны из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(=O)-.

Воплощение E9. Соединение по воплощению E8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой H.

Воплощение E10. Соединение по воплощению E8 или E9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой H.

Воплощение E11. Соединение по воплощению E8 или E9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>-.

Воплощение E12. Соединение по любому из воплощений E8-E11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-.

Воплощение E13. Соединение по любому из воплощений E8-E11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой H.

Воплощение E14. Соединение по любому из воплощений E8-E13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>a</sup> представляет собой галоген.

Воплощение E15. Соединение по любому из воплощений E8-E14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>b</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио или фторC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси.

Воплощение E16. Соединение по воплощению E15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио.

Воплощение E17. Соединение по воплощению E1, выбранное из

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-циклопропил-7-метил-3,4-дигидро-2,7-

нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(циклопропилметокси)-7-метил-3,4-дигидро-

2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-этокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-

1,6(2H,7H)-диона;

2-циклопропил-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-

нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;

2-циклопропил-8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-

нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;

8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-

дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-

нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;

8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-хлор-4-иодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-бром-2,3-дифторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-бром-3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-фтор-4-метоксифенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-фтор-4-((трифторметил)тио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-фтор-4-изопропилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-хлор-4-циклопропилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-ацетил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-хлор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-хлор-4-этилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

- 8-((2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-((дифторметил)тио)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-изопропокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-2-изопропокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 2-этокси-8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-2-метокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 2-(*трет*-бутокси)-8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- (S)-8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- (R)-8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- (S)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 5-хлор-8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

- 8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5-иод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 5-бром-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 4-бром-8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((2-фтор-4-иодфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-иод-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((2-фтор-4-(метилгио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((4-(диформетокси)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((2-фтор-4-пропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;
- 8-((2-фтор-4-(метилгио)фенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-(диформетокси)-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-(диформетокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

2-(2,2-дифторэтокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

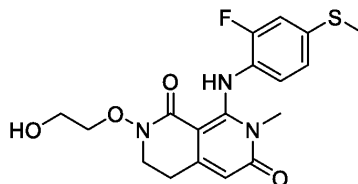
8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона;

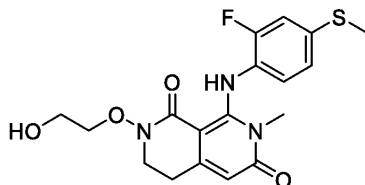
или его фармацевтически приемлемая соль.

Воплощение E18. Соединение, которое представляет собой 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, имеющий структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

Воплощение E19. Соединение, которое представляет собой 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, имеющий структуру:



Воплощение E20. Кристаллическое вещество, содержащее 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Воплощение E21. Кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-

гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 1.

Воплощение E22. Кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 1, по воплощению E21, имеющий картину ДРЛП, содержащую характеристические пики при 5,0; 8,7; 9,3; 10,8; 14,5; 15,3; 18,8 и 20,5 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

Воплощение E23. Кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 1, по воплощению E21, имеющий картину ДРЛП, содержащую пики при величинах 2-тета по существу таких же, как показано на фиг. 1.

Воплощение E24. Кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2.

Воплощение E25. Кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2, по воплощению E24, имеющий картину ДРЛП, содержащую характеристические пики при 7,1; 9,4; 12,4; 12,8; 14,3; 15,6; 16,4; 17,4; 18,5; 18,9; 19,5; 19,9; 21,1; 21,4; 23,2; 23,7; 24,8; 25,6; 27,6; 30,3; 33,2; 33,5 и 37,5 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

Воплощение E26. Кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2, по воплощению E24, имеющий картину ДРЛП, содержащую пики при величинах 2-тета по существу таких же, как показано на фиг. 2.

Воплощение E27. Кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2, по воплощению E25 или E26, где картина ДРЛП получена посредством ДРЛП-анализа, проводимого при 25°C и относительной влажности ниже 10%.

Воплощение E28. Кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3.

Воплощение E29. Кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, по воплощению E28, имеющий пики ДРЛП при 13,7; 18,0 и 18,3 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

Воплощение E30. Кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, по воплощению E28, имеющий пики ДРЛП при 6,9; 9,1; 13,7; 18,0 и 18,3 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

Воплощение E31. Кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, Форма 3, по воплощению E28, имеющий пики ДРЛП в значениях 2-тета при 6,9; 9,1; 11,8; 12,0; 13,7; 14,0; 15,2; 15,8; 18,0; 18,3; 19,0; 19,3; 20,2; 20,9; 21,6; 22,6; 23,6; 24,0; 24,9; 25,2; 25,8; 27,5; 28,1; 28,4; 29,8; 30,9; 31,7; 32,3 и 36,5 градусах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета).

Воплощение E32. Кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, по воплощению E28, имеющий картину ДРЛП, содержащую пики при величинах 2-тета по существу таких же, как показано на фиг. 3.

Воплощение E33. Кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, по любому из воплощений E29-E32, где картина ДРЛП получена посредством ДРЛП-анализа, проводимого при 25°C и относительной влажности приблизительно 35%.

Воплощение E34. Аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 4.

Воплощение E35. Аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 4, по воплощению E34, имеющий картину ДРЛП, содержащую пики при величинах 2-тета по существу таких же, как показано на фиг. 4.

Воплощение E36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из воплощений E1-E35 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Воплощение E37. Способ лечения МЕК-ассоциированной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из воплощений E1-E35 или его фармацевтически приемлемой соли.

Воплощение E38. Способ по воплощению 37, где опухоль имеет мутацию BRAF V600, выбранную из V600E, V600K, V600D, V600R и V600S.

Воплощение E39. Способ по воплощению 37 или 38, где опухоль имеет мутацию BRAF V600E.

Воплощение E40. Способ по любому из воплощений E37-E39, где опухоль представляет собой экстракраниальную опухоль.

Воплощение E41. Способ по воплощению E40, где экстракраниальная опухоль выбрана из меланомы, колоректального рака, рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников и нейробластомы.

Воплощение E42. Способ по любому из воплощений E37-E39, где опухоль представляет собой опухоль ЦНС.

Воплощение E43. Способ по воплощению E42, где опухоль ЦНС представляет собой интракраниальную опухоль.

Воплощение E44. Способ по воплощению E43, где интракраниальная опухоль представляет собой рак головного мозга.

Воплощение E45. Способ по воплощению E44, где рак головного мозга представляет собой метастатический рак головного мозга.

Воплощение E46. Способ по воплощению E45, где метастатический рак головного мозга выбран из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака, метастатического немелкоклеточного рака легкого, метастатического рака щитовидной железы и метастатического рака яичников.

Воплощение E47. Способ по воплощению E42, где опухоль ЦНС представляет собой интракраниальную LMD (лентигинозная меланоцитарная дисплазия) или экстракраниальную LMD.

Воплощение E48. Способ по воплощению E47, где LMD выбрана из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака и метастатического немелкоклеточного рака легкого.

Воплощение E49. Способ по воплощению E43, где интракраниальная опухоль представляет собой первичную опухоль.

Воплощение E50. Способ по воплощению E49, где первичная опухоль головного мозга представляет собой злокачественную опухоль.

Воплощение E51. Способ по воплощению E50, где первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 2 степени, глиому 3 степени или глиому 4 степени.

Воплощение E52. Способ по воплощению E49, где первичная опухоль головного мозга представляет собой доброкачественную опухоль.

Воплощение E53. Способ по воплощению E37, где опухоль имеет слияние BRAF

Воплощение E54. Способ по воплощению E53, где опухоль имеет слияние BRAF, выбранное из KIAA11549-BRAF, MKRN1-BRAF, TRIM24-BRAF, AGAP3-BRAF, ZC3HAV1-BRAF, AKAP9-BRAF, CCDC6-BRAF, AGK-BRAF, EPS15-BRAF, NUP214-BRAF, ARMC10-BRAF, BTF3L4-BRAF, GHR-BRAF, ZC3HAV1-BRAF, ZNF767-BRAF, CCDC91-BRAF, DYNC112-BRAF, ZKSCAN1-BRAF, GTF2I-BRAF, MZT1-BRAF, RAD18-BRAF, CUX1-BRAF, SLC12A7-BRAF, MYRIP-BRAF, SND1-BRAF, NUB1-BRAF, KLHL7-BRAF, TANK-BRAF, RBMS3-BRAF, STRN3-BRAF, STK35-BRAF, ETFA-BRAF, SVOPL-BRAF и JHDM1D-BRAF.

Воплощение E55. Способ по воплощению E54, где опухоль представляет собой карциному молочной железы (например, инвазивную протоковую карциному молочной железы), колоректальную карциному (например, аденокарциному толстой кишки), карциному пищевода (например, аденокарциному пищевода), глиому (например, десмопластическую инфантильную ганглиogliому головного мозга, пиллоцитарную астроцитому головного мозга, плеоморфную ксантоастроцитому головного мозга, глиому спинного мозга низкой степени злокачественности (неуточненную), анапластическую олигодендроглиому, анапластическую ганглиogliому), карциному головы и шеи (например, нейроэндокринную карциному головы и шеи), карциному легких (например, аденокарциному легкого, немелкоклеточный рак легкого (неуточненный)), меланому (например, шпидоидную меланому кожи, нешпидоидную меланому слизистой оболочки, шпидоидную меланому кожи, меланому неизвестной первичной локализации, нешпидоидную меланому кожи), карциному поджелудочной железы (например, аденокарциному, ацинарно-клеточную карциному поджелудочной железы), карциному предстательной железы (например, ацинарную аденокарциному предстательной железы), саркому (злокачественную солидную фиброзную опухоль), карциному щитовидной железы (папиллярную карциному щитовидной железы), карциному неизвестной первичной локализации (например, аденокарциному неизвестной первичной локализации), мезотелиому плевры, аденокарциному прямой кишки, карциному эндометрия матки (например, аденокарциному эндометрия матки (неуточненную)) или серозную карциному яичника.

Воплощение E56. Способ по воплощению E37, где опухоль представляет собой опухоль с BRAF дикого типа.

Воплощение E57. Способ по любому из воплощений E37-E56, дополнительно включающий применение одного или более чем одного дополнительного вида противоопухолевой терапии.

Воплощение E58. Способ по воплощению E57, где один или более чем один дополнительный вид противоопухолевой терапии независимо выбран из хирургического вмешательства, лучевой терапии и противоопухолевых агентов.

Воплощение E59. Способ по воплощению E58, где дополнительный вид противоопухолевой терапии выбран из одного или более чем одного противоопухолевого агента.

Воплощение E60. Способ по воплощению E59, где противоопухолевый агент выбран из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов SHP2,



ингибиторов Ax1, ингибиторов PI3K, ингибиторов SOS1, ингибиторов пути сигнальной трансдукции, ингибиторов иммунных контрольных точек, модуляторов пути апоптоза, цитотоксических химиотерапевтических средств, терапевтических средств, направленно воздействующих на ангиогенез, и агентов, направленно воздействующих на иммунную систему, включая иммунотерапию.

Воплощение E61. Способ по воплощению E60, где противоопухолевый агент представляет собой ингибитор BRAF.

Воплощение E62. Способ по воплощению E61, где ингибитор BRAF представляет собой энкорафениб или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение E63. Способ по воплощению E61, где ингибитор BRAF выбран из

*N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-

дифторфенил)пропан-1-сульфонамида;

*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-

фторпропан-1-сульфонамида;

*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-

дифторфенил)пропан-1-сульфонамида;

*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-

фторфенил)пропан-1-сульфонамида;

*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-

фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида;

*N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-

ил)амино)-фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида;

*N*-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]}-4-

фторфенил}пропан-1-сульфонамида;

*N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-

фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида и

*N*-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]}-4-

фторфенил}-3-фторпропан-1-сульфонамида

или их фармацевтически приемлемой соли.

Воплощение E64. Способ по воплощению E63, где ингибитор BRAF представляет собой *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение E65. Способ по воплощению E61, где ингибитор BRAF выбран из

*N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида,

(*R*)-*N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида и

*N*-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида

или их фармацевтически приемлемой соли.

Воплощение E66. Способ по воплощению E65, где ингибитор BRAF представляет собой *N*-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение E67. Способ по воплощению E60, где противоопухолевый агент представляет собой ингибитор SHP2.

Воплощение E68. Способ по воплощению E67, где ингибитор SHP2 представляет собой (S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро-[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение E69. Способ по любому из воплощений E37-E68, где соединение представляет собой 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион, и где субъекту вводят 50 мг 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона один раз в сутки.

Воплощение E70. Соединение по любому из воплощений E1-E35 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Воплощение E71. Соединение по одному из воплощений E1-E35 или его фармацевтически прием-

ляемая соль для применения в лечении МЕК-ассоциированной опухоли.

Воплощение E72. Применение соединения по любому из воплощений E1-E35 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения МЕК-ассоциированной опухоли у субъекта.

Для лучшего понимания настоящего изобретения приведены следующие примеры. Эти примеры предназначены только для целей иллюстрации и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Соединения и промежуточные соединения, описанные ниже, называли при использовании правил присвоения наименований, обеспечиваемых пакетом программ ChemDraw, версия 20.1.1.125 (Perkin Elmer Informatics). Правила присвоения наименований, обеспечиваемые ChemDraw, версия 20.1.1.125, хорошо известны специалистам в данной области техники и предполагается, что правила присвоения наименований, обеспечиваемые ChemDraw, версия 20.1.1.125, в основном соответствуют рекомендациям ИЮПАК (Международный союз теоретической и прикладной химии) по номенклатуре органических соединений и правилам идентификатора CAS (Химическая реферативная служба). Если не оговорено особо, все реагенты были получены коммерческим путем без дополнительной очистки или приготовлены с использованием способов, известных в литературе.

### Примеры

Биологические примеры.

Пример А.

Анализ клеточного фосфо-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204).

Ингибирование фосфорилирования ERK1/2(Thr202/Tyr204) определяли с помощью следующего клеточного анализа, который включает инкубирование клеток с соединением в течение 1 ч и количественную оценку сигнала pERK с помощью In-Cell Western на фиксированных клетках и нормализацию к сигналу GAPDH. Клетки A375 получали из ATCC (Американская коллекция типовых культур) и выращивали в среде DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, пенициллина/стрептомицина, Glutamax®, заменимых аминокислот и пирувата натрия. Клетки высевали в 96-луночные планшеты по 30000 клеток на лунку и оставляли для прикрепления на ночь при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Клетки обрабатывали соединениями, приготовленными в виде серий из 10 серийных разведений 1:3 (диапазон: от 20 мкМ до 0,05 нМ; максимальная концентрация варьировалась от 20 до 1 мкМ) с конечной концентрацией DMSO 0,5%. Контрольные лунки содержали либо только 0,5% DMSO (без контроля ингибирования), либо 1 мкМ сильнодействующего контрольного соединения (контроль полного ингибирования). После 1-часового инкубирования клетки фиксировали в 3,7% формальдегиде в dPBS (фосфатно-солевой буфер Дульбекко) при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем клетки промывали dPBS и пермеабилizировали в 100% MeOH при комнатной температуре в течение 10 минут. После пермеабилizации клетки промывали dPBS и инкубировали в блокирующем буфере LI-COR (LI-COR Biosciences, № по каталогу 927-40000) в течение 1 ч или дольше. Затем планшеты инкубировали с антителом, специфичным к МЕК-зависимым сайтам фосфорилирования ERK1/2 по треонину 202 и тирозину 204 (Cell Signaling Technologies; № по каталогу 9101), расположенным ниже МЕК в пути передачи сигнала MAP-киназы, а также GAPDH (Millipore; № по каталогу MAB374). Антитело к pErk1/2 (Thr202/Tyr204) разводили в блокирующем буфере LI-COR, содержащем 0,05% Tween-20, в соотношении 1:250; GAPDH разводили в соотношении 1:2500. Планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C. После промывки смесью PBS/0,05% Tween-20 клетки инкубировали с флуоресцентно мечеными вторичными антителами (Anti-rabbit-Alexa Flour680, Invitrogen, № по каталогу A21109; Anti-mouse-I RDye800CW, LI-COR Biosciences, № по каталогу 926-32210, оба в разведении 1:1000) в течение 1 ч. Затем клетки промывали, как указано выше, и анализировали флуоресценцию при длинах волн 680 и 800 нм с использованием системы инфракрасной визуализации Odyssey CLx (LI-COR Biosciences). Сигнал фосфорилированной Erk1/2 (Thr202/Tyr204) нормализовали к сигналу GAPDH для каждой лунки. Значения IC<sub>50</sub> были рассчитаны на основе нормализованных значений с использованием 4-параметрической аппроксимации в программном обеспечении BioAssay и представлены в табл. А.

Таблица А

№ Примера	IC <sub>50</sub> в клетках А375 (нМ)
1	562
2	1034
3	456
4	74
5	20
6	8
7	23
8	1
9	3
10	58
11	199
12	1060
13	178
14	15

15	17
16	274
17	256
18	39
19	29
20	632
21	10
22	21
23	26
24	466
25	3
27	142
28	26
29	17
30	421
31	1
32	10
33	19
34	207
35	229
36	30
37	116
38	7
39	62
40	4
41	74
42	143
43	155
44	13
45	20
46	30
47	97

48	6
49	2
50	12
51	26
52	30
53	30
54	167
55	28
56	56
57	94
58	45
59	72
60	508
61	11
62	17
63	114
64	2
65	2
66	27
67	8
68	3
69	2

#### Пример В.

Анализ проницаемости MDR1 LLC-PK1 и BCRP MDCKII.

И клетки LLC-PK1, и клетки LLC-PK1, трансфицированные MDR1, культивировали и высевали согласно рекомендациям производителя за исключением того, что среды для пассажа содержали только 2% фетальной бычьей сыворотки, чтобы увеличить время пассажа до семи суток.

BCRP-трансфицированную линию клеток собаки MDCKII (клетки почек собаки Мадина-Дарби) с нокаутом по Р-гр культивировали и высевали согласно рекомендациям производителя.

Для оценки функциональности эффлюкса Р-гр или BCRP в анализах использовали как положительный, так и отрицательный контроль. Исходные растворы для аналитических контролей и тестируемого образца готовили в DMSO для конечных тестируемых концентраций 10 и 1 мкМ, соответственно. Конечная концентрация органических веществ в анализе составляла 1%. Все дозирочные растворы содержали 10 мкМ желтого люцифера для контроля целостности монослоя клеток LLC-PK1 или MDCKII.

Для определения транспорта из апикальной в базолатеральную часть (из А в В) 75 мкл тестируемого образца в транспортном буфере добавляли к апикальной стороне отдельных вставочных лунок (трансвелл), а в каждую лунку добавляли 250 мкл базолатеральных сред без соединения или желтого люцифера. Для определения транспорта из базолатеральной в апикальную часть (из В в А) в каждую лунку добавляли 250 мкл тестируемого образца в транспортном буфере, а в каждую вставочную лунку добавляли 75 мкл транспортного буфера без соединения или желтого люцифера. Все тесты проводили в трех повторностях и каждое соединение тестировали как на апикально-базолатеральный, так и на базолатерально-апикальный транспорт. Планшеты инкубировали в течение 2 ч на орбитальном шейкере для титровальных планшетов Lab-Line Instruments (VWR, Уэст-Честер, Пенсильвания) при 50 об/мин и 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Все культуральные планшеты извлекали из инкубатора и удаляли 50 мкл среды из апикальной и базолатеральной части каждой лунки и добавляли к 150 мкл 1 мкМ лабеталола в смеси ацетонитрил:Н<sub>2</sub>O 2:1 об./об.

Планшеты считывали с использованием флуориметра Gemini (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния) для оценки концентрации желтого люцифера при длинах волн возбуждения/испускания 425/535 нм. Эти значения были приняты, когда было обнаружено, что они составляют менее 2% для апикально-базолатерального потока и 5% для базолатерально-апикального потока через монослои клеток LLC-PK1, трансфицированных MDR1, или MDCKII, трансфицированных BCRP. Планшеты запечатывали, и содержимое каждой лунки анализировали с помощью ЖХМС/МС (жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия). Концентрации соединений определяли по отношению площадей пиков соединения к внутреннему стандарту (лабеталола) по сравнению с дозирочным раствором.

Анализ ЖХ-МС.

Система ЖХ-МС/МС состояла из автодозатора HTS-PAL (Leap Technologies, Карробо, Северная Каролина), ВЭЖХ (высокоэффективного жидкостного хроматографа) HP1200 (Agilent, Пало-Альто, Калифорния) и системы захвата MDS Sciex 4000 Q Trap (Applied Biosystems, Фостер-Сити, Калифорния). Хроматографическое разделение аналита и внутреннего стандарта осуществляли при комнатной температуре с использованием колонки C18 (Kinetics®, 50×300 мм, размер частиц 2,6 мкм, Phenomenex, Торранс, Калифорния) в сочетании с градиентными условиями с использованием подвижных фаз А (вода, содержащая 1% изопропилового спирта и 0,1% муравьиной кислоты) и В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле). Общее время прогона, включая повторное уравнивание, для одной пробы составляло 1,2 минуты. Масс-спектрометрическое определение аналитов осуществляли с использованием положительного режима ионного распыления. Отклики аналита измеряли с помощью мониторинга множественных реакций (MRM) переходов, уникальных для каждого соединения (ион протонированного предшественника и выбранные ионы продукта для каждого тестируемого образца и m/z от 329 до m/z 162 для латбеталола, внутреннего стандарта).

Коэффициент проницаемости ( $P_{app}$ ) рассчитывают по следующему уравнению:

$$P_{app} = [((C_d \times V \times (1 \times 10^6)) / (t \times 0,12 \text{ см}^2 \times C_0))],$$

где  $C_d$ ,  $V$ ,  $t$  и  $C_0$  представляют собой обнаруженную концентрацию (мкМ), объем на стороне дозирования (мл), время инкубирования (с) и начальную концентрацию дозирования (мкМ), соответственно. Расчеты  $P_{app}$  проводили для каждой повторности, а затем усредняли. Коэффициенты проницаемости для соединений формулы I представлены в табл. В1. В этом анализе соединение считается имеющим высокую проницаемость, если проницаемость превышает  $8 \times 10^{-6}$  см/с, соединение считается имеющим среднюю проницаемость, если проницаемость составляет от  $2 \times 10^{-6}$  см/с до  $8 \times 10^{-6}$  см/с, и соединение считается имеющим низкую проницаемость, если проницаемость составляет менее  $2 \times 10^{-6}$  см/с.

Коэффициент эффлюкса вычисляют из средних данных по  $P_{app}$  из апикальной в базолатеральную часть (А-В) и данных по  $P_{app}$  из базолатеральной в апикальную часть (В-А):

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = P_{app}(B-A) / P_{app}(A-B)$$

Таблица В1

№ примера	Проницаемость ( $\times 10^{-6}$ см/с)
1	27,2
3	46,2
4	26,1
5	27,8
6	32,1
7	34,5
8	34,2
9	27,1
10	26,5
14	31,1
15	27,5
19	25,9
21	28,8
22	24,6
23	30,4
25	26,4
27	25,1
28	26,1
29	32,8
31	24,8
32	24,8
33	24,7
36	31,1
37	28,6
38	24,6
39	32,3
40	28,4
42	29,4
44	33,0
45	31,8
46	37,0
47	31,5

48	16,2
49	39,3
50	36,7
51	41,2
52	36,8
53	36,9
55	37,4
56	32,1
57	31,8
58	н/д
59	н/д
60	н/д
61	26,9
62	26,1
63	н/д
64	н/д
65	12,5
66	24,9
67	28,3
68	18,7
69	19,6

н/д - нет данных.

Коэффициент эффлюкса вычисляют из средних данных по  $P_{app}$  из апикальной в базолатеральную часть (А-В) и данных по  $P_{app}$  из базолатеральной в апикальную часть (В-А):

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = P_{app}(B-A)/P_{app}(A-B)$$

В табл. В2 представлены коэффициенты эффлюкса для соединений формулы I при тестировании в этом анализе.



Таблица В2

№ примера	MDR1 LLC-ПК1	МДСКП-hBCRP нокин, с нокаутом по Р-гр
1	1,4	1,1
3	1,0	0,9
4	1,3	1,1
5	1,6	1,0
6	3,4	5,5
7	5,4	9,6
8	7,1	3,4
9	7,7	3,2
10	6,7	6,3
14	2,7	3,4
15	3,7	2,2
18	2,3	2,0
19	3,3	1,5
21	4,2	3,0
22	6,2	9,0
23	3,2	2,0
25	5,7	14,1
27	0,9	1,4
28	1,1	1,1
29	1,5	1,1
31	5,3	4,4
32	6,5	5,2
33	4,0	8,3
36	2,9	3,5
37	2,7	3,3
38	4,5	2,9
39	3,9	3,2
40	3,6	1,9
42	2,8	3,3
44	1,1	2,7
45	2,2	1,3
46	1,1	1,2
47	1,3	н/д

48	1,4	1,0
49	1,4	1,0
50	1,2	1,3
51	1,2	1,2
52	1,3	1,2
53	1,1	1,8
55	1,4	1,4
56	0,8	1,1
57	0,9	1,2
58	н/д	н/д
59	н/д	н/д
60	н/д	н/д
61	3	н/д
62	5	н/д
63	н/д	н/д
64	н/д	1,5
65	н/д	0,8
66	н/д	1
67	н/д	1,1
68	н/д	2,5
69	н/д	2,3

н/д - нет данных.

Пример С.

РК (соотношение свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме крови) (мышь).

Способность представленных соединений проникать через ГЭБ у мышей определяли посредством вычисления соотношения концентрации несвязанного соединения в головном мозге к концентрации несвязанного соединения в плазме (также упоминаемой как отношение свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме) у самцов мышей CD-1.

Уровни соединения в головном мозге создавались в результате перорального РК введения мыши с типичными моментами времени отбора проб через 2, 4, 8, 12 и 24 ч после перорального введения через желудочный зонд в дозе 10 мг/кг. Образцы головного мозга хранили при  $-20\pm 5^\circ\text{C}$  до анализа. Концентрации тестируемого соединения в гомогенате головного мозга мыши определяли методом жидкостной хроматографии-гандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) после осаждения белка ацетонитрилом. 12-Точечную калибровочную кривую в диапазоне от 0,5 до 10000 нг/мл получали в двух повторностях. Раствор 400 мкг/мл тестируемого соединения в диметилсульфоксиде (DMSO) последовательно разводили (3-кратно) в 100% DMSO и затем 2,5 мкл каждого стандартного раствора добавляли к 100 мкл гомогената головного мозга самцов мышей линии CD-1, ранее не подвергавшихся никакому воздействию. Чтобы имитировать экстракцию на стандартной кривой, 2,5 мкл DMSO добавляли ко всем тестируемым образцам. Как в калибровочные, так и в тестируемые образцы гомогената головного мозга вводили 10 мкл IS (1 мкг/мл структурного аналога). Гомогенат головного мозга создавали посредством добавления 0,75 мл смеси вода:MeOH 4:1 в каждый образец головного мозга с последующей гомогенизацией в течение 1 мин в пробирках с размалывающими шариками с использованием гомогенизатора MP Fast Prep-24® при скорости движения 6 м/с. Белки осаждали из 100 мкл образца гомогената головного мозга путем добавления 300 мкл ацетонитрила. Образцы перемешивали на вихревой мешалке в течение 5 мин и фуговали в центрифуге Allegra X-12R (Beckman Coulter, Фуллертон, Калифорния; ротор SX4750A) в течение 15 мин при приблизительно  $1500\times g$  при  $4^\circ\text{C}$ . 100 мкл аликвоту каждой надосадочной жидкости переносили с помощью пипеточного дозатора на 550 мкл Personal Pipettor (Apricot Designs, Монровия, Калифорния) в 96-луночные планшеты и разбавляли в соотношении 1:1 водой для ВЭЖХ. Полученные в результате планшеты запечатывали алюминием для анализа методом ЖХ-МС/МС.

Соотношения головной мозг/плазма вычисляли путем деления концентрации соединения, измеренной в головном мозге, на концентрацию соединения, измеренную в плазме крови. Соотношения головной мозг/плазма всегда получали от одного животного и в одной точке времени. Соотношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме вычисляли путем умножения соотношения головной мозг/плазма на свободную концентрацию в гомогенате головного мозга *in vitro*, деленую на

свободную концентрацию в плазме *in vitro*, с использованием следующего уравнения:  $(V/P) \times (V_{fu}/P_{fu})$ .

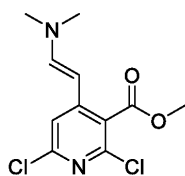
В табл. С представлены соотношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме типовых соединений по примерам 6, 7, 8, 14, 22, 36 и 46, раскрытых здесь.

Таблица С

№ Примера	Соотношение В/Р (свободная фракция)
6	0,88-1,26
7	0,62-1,06
8	1,01-16,1
14	0,57-1,58
22	0,33-2,92
36	0,83-2,09
46	3,29-6,75

Примеры синтеза.

Промежуточное соединение 1

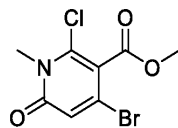


Метил-(Е)-2,6-дихлор-4-(2-(диметиламино)винил)никотинат.

Стадия 1. Получение метил-2,6-дихлор-4-метилникотината. К раствору 2,6-дихлор-4-метилникотиновой кислоты (1,0 г; 4,9 ммоль) в смеси MeOH:диоксан 1:1 (10 мл) при 0°C добавляли (триметилсил)диазометан (3,3 мл; 2М в гексанах; 6,6 ммоль). Смесь удаляли с ледяной бани и перемешивали в течение 10 мин, затем концентрировали до половины объема и распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и осторожно концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% EtOAc/петролейный эфир с получением метил-2,6-дихлор-4-метилникотината (0,81 г; 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.3 (s, 3H) м.д.

Стадия 2. Получение метил-(Е)-2,6-дихлор-4-(2-(диметиламино)винил)-никотината. К раствору метил-2,6-дихлор-4-метилникотината (810 мг; 3,68 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли диметилацеталь N,N-диметилформамида (978 мл; 7,36 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь обрабатывали водой (40 мл), перемешивали в течение 10 мин и затем твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали водой и сушили под вакуумом с получением метил-(Е)-2,6-дихлор-4-(2-(диметиламино)винил)никотината (764 мг; 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.3 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.9 (s, 6H) м.д.

Промежуточное соединение 2



Метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат.

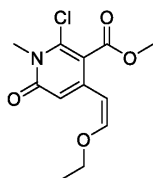
Стадия 1. Получение 4-бром-2,6-дихлорникотиновой кислоты. Раствор 4-бром-2,6-дихлорпиридина (100 г; 440,7 ммоль) в THF (1000 мл) охлаждали до -78°C. По каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2М в THF; 242,4 мл; 484,8 ммоль) при -78°C и продолжали перемешивание в течение 1 ч при -78°C. Твердый CO<sub>2</sub> (155,1 г; 3,53 моль) порциями добавляли в реакционную смесь и продолжали перемешивание в течение 2 ч при -78°C. Реакционную смесь гасили посредством добавления 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1600 мл) с последующим добавлением воды (500 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл). Значение pH водной фазы корректировали с помощью 2н. HCl с получением раствора с pH 2. Водную фазу затем экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 4-бром-2,6-дихлорникотиновой кислоты (540 г; 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 15.51-12.87 (m, 1H), 8.13 (s, 1H) м.д.

Стадия 2. Получение 4-бром-2-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты. Раствор NaOH (4М; 1,62 л; 6,46 моль) нагревали до 110°C и добавляли 4-бром-2,6-дихлорникотиновую кислоту (70 г; 258,4 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение 8 ч, затем охлаждали до 0°C. Значение pH реакционной смеси доводили до значения 1 с помощью HCl (6М) и перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и сушили под вакуумом с получением 4-

бром-2-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (расчетно 100%).

Стадия 3. Получение метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. В смесь 4-бром-2-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 г; 396 ммоль) в DMF (800 мл) одной порцией добавляли метилйодид (168,6 г; 1,19 моль, 73,98 мл) и  $K_2CO_3$  (164,2 г; 1,19 моль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, затем вливали в насыщенный  $NH_4Cl$  (1800 мл) и водную фазу экстрагировали  $EtOAc$  (2×500 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (400 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Объединенные остатки (5 порций) очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 2-100%  $EtOAc$ /петролейный эфир с получением метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (с 5 порций; 141,83 г; 24,7%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.86 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 3H); МС (масс-спектрометрия) (ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении), m/z) составляет 280,0; 282,0 (M+H).

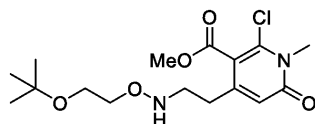
Промежуточное соединение 3



Метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (20,0 г; 71,3 ммоль), метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)-(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (5,96 г; 7,13 ммоль) и (Z)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (14,8 г; 74,9 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (700 мл) и добавляли  $K_2CO_3$  (53,5 мл; 107 ммоль) (2н. водный). Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь распределяли между водой (1500 мл) и  $EtOAc$  (500 мл). Водный слой экстрагировали  $EtOAc$  (2×400 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-40-60%  $EtOAc$ /гептаны с получением метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (13,3 г; 68%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.23 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.35 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 272,0 (M+H).

Промежуточное соединение 4

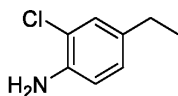


Метил-4-(2-((2-(трет-бутокс)этокси)амино)этил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Стадия 1. Получение метил-(E/Z)-4-(2-((2-(трет-бутокс)этокси)имино)этил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,95 г; 3,50 ммоль) и гидрохлорид O-(2-(трет-бутокс)этил)гидроксиламина (593 мг; 3,50 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли  $Et_3N$  (487 мл; 3,50 ммоль) и  $HCl$  (1,75 мл; 6,99 ммоль) (4н./диоксан). Суспензию нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением метил-(E/Z)-4-(2-((2-(трет-бутокс)этокси)имино)этил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (расчетно 100%) в виде смеси изомеров 1:1. МС (ХИАД, m/z) составляет 359,1 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-4-(2-((2-(трет-бутокс)этокси)амино)этил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-(E/Z)-4-(2-((2-(трет-бутокс)этокси)имино)этил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,25 г; 3,48 ммоль) в IPA (изопропиловый спирт) (20 мл) добавляли цианборгидрид натрия (1,09 г; 17,4 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (1,0 мл; 17,4 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем распределяли между насыщенным  $NaHCO_3$  (50 мл) и  $EtOAc$  (50 мл). Водный слой экстрагировали  $EtOAc$  (2×30 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (30 мл), затем сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-80%  $EtOAc$ /DCM с получением метил-4-(2-((2-(трет-бутокс)этокси)амино)этил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,66 г; 53%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.43 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.20 (s, 9H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 361,1; 363,1 (M+H).

Промежуточное соединение 5



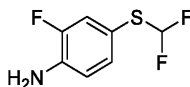
## 2-Хлор-4-этиланилин.

Стадия 1. Получение N-(4-этилфенил)ацетамида. 4-Этиланилин (513 мкл; 4,13 ммоль) растворяли в DCM (10,3 мл). После добавления триэтиламина (690 мкл; 4,95 ммоль) и охлаждения до 0°C по каплям добавляли ангидрид уксусной кислоты (467 мкл; 4,95 ммоль). Через 30 мин реакцию останавливали посредством добавления насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органические слои отделяли и водный слой экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с гексанами и твердые вещества собирали посредством фильтрации с получением N-(4-этилфенил)ацетамида (600 мг; 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.38 (d, 2H), 7.16-7.14 (d, 2H), 7.07 (br s, 1H), 2.64-2.58 (q, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.23-1.20 (t, 3H) м.д.

Стадия 2. Получение N-(2-хлор-4-этилфенил)ацетамида. N-(4-этилфенил)ацетамид (50 мг; 0,31 ммоль) растворяли в DMF (613 мкл). После добавления N-хлорсукцинимид (65 мг; 0,49 ммоль) раствор нагревали до 70°C в течение 6 ч, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в 2н. HCl (4 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические слои промывали водой (3×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-25% EtOAc/гексаны с получением N-(2-хлор-4-этилфенил)ацетамида (36 мг; 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23-8.21 (d, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.20-7.19 (d, 1H), 7.11-7.08 (dd, 1H), 2.63-2.57 (q, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.23-1.20 (t, 3H) м.д.

Стадия 3. Получение 2-хлор-4-этиланилина. N-(2-хлор-4-этилфенил)ацетамид (36 мг; 0,18 ммоль) растворяли в EtOH (0,5 мл) и добавляли 12н. HCl (0,5 мл; 6,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, доводили pH до значения 10 посредством добавления бн. NaOH, затем экстрагировали МТВЕ (метил-трет-бутиловый эфир) (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4-этиланилина (26 мг; 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09-7.08 (d, 1H), 6.91-6.88 (dd, 1H), 6.71-6.69 (d, 1H), 2.55-2.49 (q, 2H), 1.20-1.16 (t, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 156,1 (M+H).

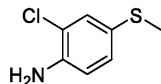
## Промежуточное соединение 6



## 4-((Дифторметил)тио)-2-фторанилин.

LiBF<sub>4</sub> (196 мг; 2,10 ммоль) и LiH (17,5 мг; 2,10 ммоль) объединяли в DMF (8,8 мл; 1,75 ммоль). Добавляли 4-амино-3-фтортиофенол (250 мг; 1,75 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин при температуре окружающей среды. Быстро добавляли (трифторметил)триметилсилан (0,644 мл; 4,37 ммоль), затем раствор перемешивали в течение 10 мин при той же температуре. Быстро добавляли ТВАФ (фторид тетрабутиламмония) (6 мл; 1н./THF; 6,00 ммоль), затем раствор перемешивали в течение 10 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл) и объединенные органические слои промывали водой (3×50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% EtOAc/гексаны с получением 4-((дифторметил)тио)-2-фторанилина (56 мг; 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.22 (dd, 1H), 7.19-7.16 (ddd, 1H), 6.86-6.58 (t, 1H), 6.77-6.73 (dd, 1H), 3.95 (br s, 1H) м.д.

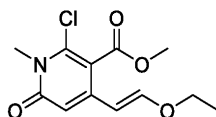
## Промежуточное соединение 7



## 2-Хлор-4-(метилтио)анилин.

2-Хлор-4-йоданилин (250 мг; 0,986 ммоль), NiBr<sub>2</sub> (22 мг; 0,099 ммоль), Zn порошок (129 мг; 1,97 ммоль) и 2,2'-бипиридин (15 мг; 0,099 ммоль) растворяли в THF (1,6 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 1,2-диметилдисульфид (44 мкл; 0,493 ммоль) и смесь герметизировали и нагревали до 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным NH<sub>4</sub>OH (50 мл) с последующей промывкой 10% раствором лимонной кислоты (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% EtOAc/гексаны с получением 2-хлор-4-(метилтио)анилина (116 мг; 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.26 (m, 1H), 7.09-7.06 (dd, 1H), 6.71-6.69 (d, 1H), 4.02 (br s, 2H), 2.41 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 174,0 (M+H).

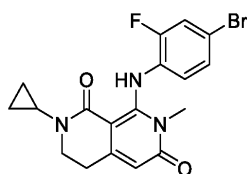
## Промежуточное соединение 8



Метил-(Е)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (1,0 г; 3,565 ммоль), метансульфонато(2-дихлоргексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,2982 г; 0,3565 ммоль) и (Е)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,7414 г; 3,743 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (35,65 мл) и добавляли карбонат калия (2,674 мл; 2н. водный; 5,35 ммоль). После дегазирования аргоном смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь распределяли между водой (150 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-40% EtOAc/гептан с получением метил-(Е)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (379 мг; 39%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.53 (d, 1H), 3.95-3.83 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 1.34 (t, 2H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 272,1 (M+H).

Пример 1



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-циклопропил-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион.

Стадия 1. Получение метил-2,6-дихлор-4-(2-оксоэтил)никотината. Суспензию метил-(Е)-2,6-дихлор-4-(2-(диметиламино)винил)никотината (0,797 г; 2,90 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (30 мл) и 1н. HCl (30 мл) энергично перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученный раствор обрабатывали рассолом (20 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и осторожно концентрировали с получением метил-2,6-дихлор-4-(2-оксоэтил)никотината (расчетно 100%), который сразу же использовали.

Стадия 2. Получение 8-хлор-2-циклопропил-6-метокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-она. К раствору метил-2,6-дихлор-4-(2-оксоэтил)никотината (0,719 г; 2,90 ммоль) в смеси IPA:MeOH 1:1 (20 мл) при 0°C добавляли циклопропиламин (201 мл; 2,90 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем добавляли цианборгидрид натрия (546 мг; 8,70 ммоль) и уксусную кислоту (498 мл; 8,70 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 16 ч смесь распределяли между насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и EtOAc (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (10 мл), обрабатывали 1н. NaOH (3,33 мл; 3,33 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь концентрировали до половины объема, затем распределяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл). Водный слой экстрагировали DCM (2×10 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-10% (20% MeOH/DCM)/DCM с получением 8-хлор-2-циклопропил-6-метокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (310 мг; 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.5 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 2.9 (m, 3H), 0.9 (m, 2H), 0.7 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 253,1; 255,1 (M+H).

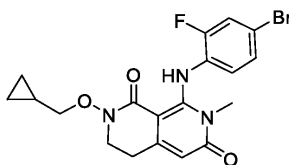
Стадия 3. Получение 8-хлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору 8-хлор-2-циклопропил-6-метокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (99 мг; 0,39 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли триметилсилилиодид (2,94 мл; 1,96 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч, затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15-20% (20% MeOH/DCM)/DCM с получением 8-хлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (расчетно 100%), который сразу же использовали. МС (ХИАД, m/z) составляет 239,0 (M+H).

Стадия 4. Получение 8-хлор-2-циклопропил-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору 8-хлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (93 мг; 0,39 ммоль) в THF (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 мг; 0,78 ммоль) с последующим добавлением метилйодида (29 мл; 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем обрабатывали дополнительным количеством метилйодида (50 мл; 0,84 ммоль) и перемешивали в течение еще 16 ч. Смесь фильтровали, промывали смесью DCM/MeOH (4:1) (10 мл) и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% (20%

MeOH/DCM)/DCM с получением 8-хлор-2-циклопропил-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (31 мг; 31%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 253,1 (M+H).

Стадия 5. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-циклопропил-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору 4-бром-2-фторанилина (24 мг; 0,12 ммоль) в THF (1 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли LiHMDS (бис(триметилсилил)амид лития) (1,84 мл; 1,0М/THF; 0,184 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин, затем добавляли суспензию 8-хлор-2-циклопропил-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (31 мг; 0,13 ммоль) в THF (2 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-80% EtOAc/гексаны с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-циклопропил-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (24,9 мг; 50%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.6 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.19 (ddd, 1H), 6.71 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.74-2.70 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 406,0; 408,0 (M+H).

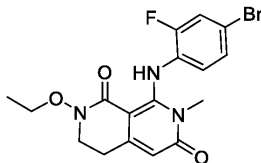
Пример 2



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(циклопропилметокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион

Получали в соответствии с примером 1, используя гидрохлорид О-(циклопропилметил)гидроксиламина вместо циклопропиламина на стадии 2, с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(циклопропилметокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (20 мг; 57%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.64-0.59 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 436,0; 438,0 (M+H).

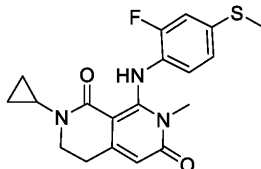
Пример 3



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-этокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 1, используя гидрохлорид О-этилгидроксиламина вместо циклопропиламина на стадии 2, с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-этокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (22 мг; 55%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.34 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 1.32 (t, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 410,0; 412,0 (M+H).

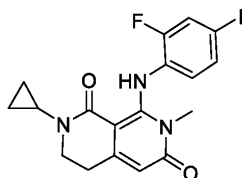
Пример 4



2-Циклопропил-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 1, используя 2-фтор-4-(метилтио)анилин вместо 4-бром-2-фторанилина на стадии 5, с получением 2-циклопропил-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (50,4 мг; 66%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.62 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.49 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 374,1 (M+H).

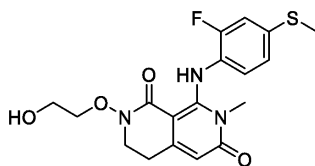
Пример 5



2-Циклопропил-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 1, используя 2-фтор-4-йоданилин вместо 4-бром-2-фторанилина на стадии 5, с получением 2-циклопропил-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (46,7 мг; 52%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.60 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.37 (dt, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.81-2.69 (m, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 454,0 (M+H).

Пример 6



8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион получали либо способом А, либо способом Б.

Способ А.

Стадия 1. Получение 4-бром-2,6-дихлорникотиновой кислоты. Раствор 4-бром-2,6-дихлорпиридина (100 г; 440,7 ммоль) в THF (1000 мл) охлаждали до -78°C. По каплям добавляли LDA (242,4 мл; 2 М/THF; 484,8 ммоль) при -78°C и перемешивание продолжали в течение 1 ч при -78°C. Твердый CO<sub>2</sub> (155,1 г; 3,53 моль) добавляли порциями в реакционную смесь и перемешивание продолжали в течение 2 ч при -78°C. Реакционную смесь гасили посредством добавления 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1600 мл) с последующим добавлением воды (500 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл). Значение pH водной фазы доводили с помощью 2н. HCl с получением раствора с pH 2. Водную фазу затем экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 4-бром-2,6-дихлорникотиновой кислоты (540 г; 75%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 15.51-12.87 (m, 1H), 8.13 (s, 1H) м.д.

Стадия 2. Получение 4-бром-2-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты. Раствор NaOH (1,62 л; 4М; 6,46 моль) нагревали до 110°C и одной порцией добавляли 4-бром-2,6-дихлорникотиновую кислоту (70 г; 258,4 ммоль), полученную на стадии 1. Смесь перемешивали в течение 8 ч, затем охлаждали до 0°C. pH реакционной смеси доводили до значения 1 с помощью HCl (6М) и перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и сушили под вакуумом с получением 4-бром-2-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (расчетно 100%).

Стадия 3. Получение метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. В смесь 4-бром-2-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 г; 396 ммоль) в DMF (800 мл) одной порцией добавляли метилйодид (168,6 г; 1,19 моль, 73,98 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164,2 г; 1,19 моль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, затем вливали в насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (1800 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (400 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Объединенные остатки (5 порций) очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесь 2-100% EtOAc/петролейный эфир с получением метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (с 5 порций; 141,83 г; 24,7%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.86 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 280,0; 282,0 (M+H).

Стадия 4. Получение метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (20,0 г; 71,3 ммоль), полученный на стадии 3, метансульфонато(2-дидициклогексилфосфино-2',6'-дизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (5,96 г; 7,13 ммоль) и (Z)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (14,8 г; 74,9 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (700 мл) и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53,5 мл; 2н. водн.; 107 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь распределяли между водой (1500 мл) и EtOAc (500 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×400 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесь 0-40-60% EtOAc/гептаны с



получением метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (13,3 г; 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.35 (t, 3H) м.д.; MS (ХИАД, m/z) составляет 272,0 (M+H).

Стадия 5. Получение метил-(E/Z)-4-(2-((2-трет-бутоксид)этокси)имино)этил-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,95 г; 3,50 ммоль), полученный на стадии 4, и гидрохлорид О-(2-((2-трет-бутоксид)этил)гидроксиламина (593 мг; 3,50 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли Et<sub>3</sub>N (487 мл; 3,50 ммоль) и HCl (1,75 мл; 4н./диоксан; 6,99 ммоль). Суспензию нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением метил-(E/Z)-4-(2-((2-трет-бутоксид)этокси)имино)этил-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (расчетно 100%) в виде смеси изомеров 1:1. MS (ХИАД, m/z) составляет 359,1 (M+H).

Стадия 6. Получение метил-4-(2-((2-трет-бутоксид)этокси)амино)этил-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-(E/Z)-4-(2-((2-трет-бутоксид)этокси)имино)этил-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,25 г; 3,48 ммоль) в IPA (20 мл), полученному на стадии 5, добавляли цианборгидрид натрия (1,09 г; 17,4 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (1,0 мл; 17,4 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем распределяли между насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (30 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-80% EtOAc/DCM с получением метил-4-(2-((2-трет-бутоксид)этокси)амино)этил-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,66 г; 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.43 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.20 (s, 9H) м.д.; MS (ХИАД, m/z) составляет 361,1; 363,1 (M+H).

Стадия 7. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. 2-Фтор-4-(метилтио)анилин (114 мг; 0,73 ммоль) растворяли в THF (5,0 мл; 0,69 ммоль) и охлаждали до -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. По каплям добавляли LiHMDS (1,39 мл; 1,0M/THF; 1,39 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 45 мин. Затем по каплям добавляли раствор метил-4-(2-((2-трет-бутоксид)этокси)амино)этил-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (250 мг; 0,69 ммоль), полученного на стадии 6, в THF (5,0 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли дополнительное количество LiHMDS (1,0 мл; 1,0 ммоль) и перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% (20% MeOH/DCM)/DCM с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (111 мг; 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.35 (s, 1H), 7.02-6.99 (dd, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.82-6.77 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.80-3.77 (t, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.99-2.95 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.21 (s, 9H) м.д.; MS (ХИАД, m/z) составляет 450,2 (M+H).

Стадия 8. Получение 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (111 мг; 0,247 ммоль), полученного на стадии 7, в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,0 мл; 38,5 ммоль). Раствор нагревали до 60°C в течение 15 мин, затем охлаждали и гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-20% (20% MeOH/DCM)/DCM, затем посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) (5-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA в течение 30 минут). Фракции, содержащие требуемый чистый продукт, объединяли и продукт превращали в свободное основание с помощью смеси DCM/NaHCO<sub>3</sub> с получением 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (62 мг; 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.17 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.48 (s, 3H) м.д.; MS (ХИАД, m/z) составляет 394,1 (M+H). ДРЛП-анализ проводили как описано в примере 77. Картина ДРЛП, показанная на фиг. 4, подтвердила, что полученное вещество является аморфным. На этом основании вещество было обозначено как аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион, форма 4.

Способ Б.

Стадия 1. Получение метил-4-бром-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (полученный в соответствии с любым описанным здесь способом; 50,0 г; 87,2%; 155 ммоль) и 2-фтор-4-(метилтио)анилина (24,4 г; 55 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (34,9 г; 311 мл; 1,0M; 311 ммоль) в течение 40 мин. Реакционную смесь выдерживали при 0°C в

течение 50 мин, затем разбавляли насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (600 мл) и  $\text{EtOAc}$  (500 мл). Добавляли воду для растворения твердых веществ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 300$  мл) и объединенные органические фазы промывали водой (500 мл) и рассолом (500 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в  $\text{MeOH}$  (57 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение короткого периода, затем нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Смесь оставляли для медленного охлаждения до температуры окружающей среды, затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Твердые вещества отфильтровывали и собирали с получением метил-4-бром-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (40,14 г; 64,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  9.03 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 401,0; 403,0 (M+H).

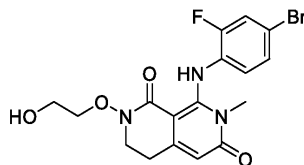
Стадия 2. Получение метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. (Z)-2-(2-Этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (80,25 г; 82,3 мл; 405,17 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (130,06 г; 324,14 ммоль), полученного в соответствии с методикой стадии 1,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (67,2 г; 243,10 мл; 2M; 486,21 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (6,78 г; 8,10 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (860 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере аргона. Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 13 ч, затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (1800 мл) и  $\text{EtOAc}$  (1100 мл), затем фильтровали через GF/F бумагу (стекловолоконный фильтр). Слои фильтрата разделяли и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 650$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали МТВЕ (30 мл), концентрировали и сушили под вакуумом. Остаток суспендировали в МТВЕ (330 мл) и перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь оставляли для медленного охлаждения до температуры окружающей среды, затем перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. Твердые вещества отфильтровывали, промывали холодным МТВЕ (110 мл), затем холодной смесью МТВЕ:гептан (смесь 1:1; 150 мл) и сушили под вакуумом с получением метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (98,54 г; 77,46%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  8.65 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (t, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 393,1 (M+H).

Стадия 3. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Триэтиламин (2,84 г; 3,91 мл; 28,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (10,0 г; 25,5 ммоль), полученного в соответствии с методикой стадии 2, и гидрохлорида O-(2-(трет-бутоксид)этил)гидроксиламина (4,95 г; 96%; 28,0 ммоль) в 1,4-диоксане (255 мл). Реакционную смесь помещали на баню с холодной водой, продували  $\text{Ag}$  и по каплям добавляли  $\text{HCl}$  (2,04 г; 14,0 мл; 4M/диоксаны; 56,1 ммоль) через капельную воронку. Смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды при использовании бани с холодной водой. Медленно добавляли пиридинборан (4,74 г; 5,42 мл; 51,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Добавляли  $\text{HCl}$  (1,11 г; 7,64 мл; 4M/диоксан; 30,6 ммоль) в течение 5 мин и перемешивание продолжали в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 21 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Охлажденную смесь нейтрализовали до значения приблизительно pH 7 посредством медленного добавления насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (140 мл), затем разбавляли  $\text{EtOAc}$  (400 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 150$  мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (600 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM и фильтровали через 5-дюймовую набивку из диоксида кремния, элюируя смесью 3%  $\text{MeOH}:\text{DCM}$  (1 л). Фильтрат концентрировали с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (расчетно 100%), который использовали без дополнительной очистки. МС (ХИАД, m/z) составляет 450,2 (M+H).

Стадия 4. Получение 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (14,18 г; 31,54 ммоль), полученного в соответствии с методикой стадии 3, в ацетонитриле (63,09 мл; 31,54 ммоль) при температуре окружающей среды по каплям добавляли фосфорную кислоту (36,36 г; 21,60 мл; 85%; 315,4 ммоль) в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 4 ч, затем медленно охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь медленно вливали в холодный раствор фосфата калия (66,95 г; 157,7 мл; 2M; 315,4 ммоль) на ледяной бане при энергичном перемешивании. После перемешивания в течение 10 мин добавляли  $\text{EtOAc}$  (300 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали рассолом (300 мл), затем водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Объединенные органические фазы

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-40% (20%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ )/ $\text{MTBE}$  с получением 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (9,48 г; 76,4%). ДРЛП-анализ подтвердил, что полученное вещество является аморфным.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  11.19 (s, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 6.91-6.76 (m, 1H), 5.95 (t, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.21-3.87 (m, 2H), 3.84-3.54 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.98 (td, 2H), 2.48 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 394,1 (M+H).

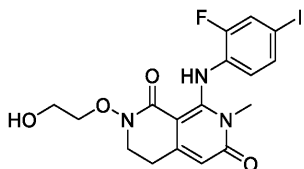
Пример 7



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, способ А, используя 4-бром-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (15 мг; 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.14 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.78 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.00 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 426,0; 428,0 (M+H).

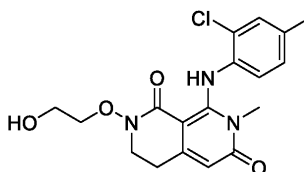
Пример 8



8-((2-Фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, способ А, используя 4-йод-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (12 мг; 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.11 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 474,0 (M+H).

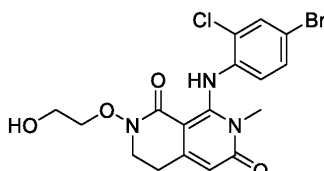
Пример 9



8-((2-Хлор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион

Получали в соответствии с примером 6, способ А, используя 2-хлор-4-йоданилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((2-хлор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (6,4 мг; 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.00 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 490,0 (M+H).

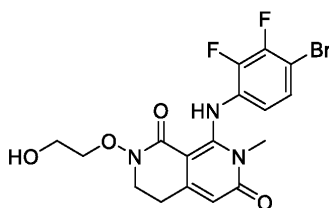
Пример 10



8-((4-Бром-2-хлорфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, способ А, используя 4-бром-2-хлоранилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (7,9 мг; 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР 11.10 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.00 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 442,0; 444,0 (M+H).

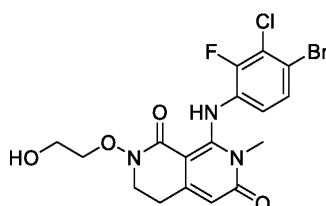
Пример 11



8-((4-Бром-2,3-дифторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, способ А, используя 4-бром-2,3-дифторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((4-бром-2,3-дифторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (12,2 мг; 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР 11.17 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.65 (dt, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.01 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 444,0 (M+H).

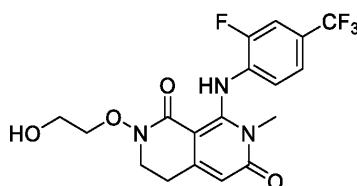
Пример 12



8-((4-Бром-3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, способ А, используя 4-бром-3-хлор-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((4-бром-3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (10,6 мг; 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР 11.17 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.01 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 460,0; 462,0 (M+H).

Пример 13

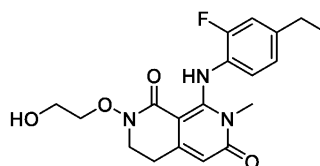


8-((2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 2-фтор-4-(трифторметил)анилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (11 мг; 22%). МС (ХИАД, m/z) составляет 472,2 (M+H).

Стадия 2. Получение 8-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (6 мг; 62%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.18 (s, 1H), 7.44-7.41 (dd, 1H), 7.38-7.36 (d, 1H), 6.92-6.88 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.03-3.00 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 416,1 (M+H).

Пример 14



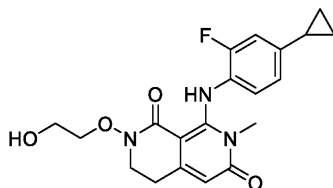
8-((4-Этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-

ро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 4-этил-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (19 мг; 42%). МС (ХИАД, m/z) составляет 432,2 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (10 мг; 61%). <sup>1</sup>Н ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.17 (s, 1Н), 7.00-6.91 (m, 2Н), 6.87-6.83 (t, 1Н), 5.93 (s, 1Н), 4.03-4.01 (m, 2Н), 3.74-3.70 (m, 4Н), 3.15 (s, 3Н), 3.00-2.97 (t, 2Н), 2.66-2.61 (q, 2Н), 1.25-1.21 (t, 3Н) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 376,2 (М+Н).

Пример 15

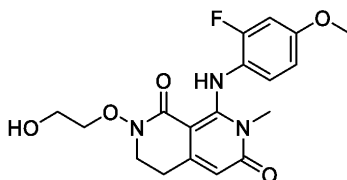


8-((4-Циклопропил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 4-циклопропил-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (32 мг; 52%). МС (ХИАД, m/z) составляет 444,2 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (19 мг; 68%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.18 (s, 1Н), 6.83-6.78 (m, 3Н), 5.92 (s, 1Н), 4.49 (br s, 1Н), 4.03-4.01 (m, 2Н), 3.74-3.69 (m, 4Н), 3.13 (s, 3Н), 3.0-2.96 (t, 2Н), 1.90-1.84 (m, 1Н), 1.03-0.98 (m, 2Н), 0.69-0.65 (m, 2Н) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 388,1 (М+Н).

Пример 16

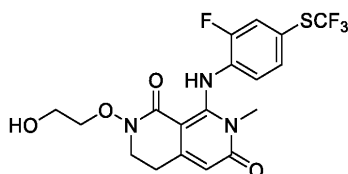


8-((2-Фтор-4-метоксифенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-метоксифенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 2-фтор-4-метоксианилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-метоксифенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (8 мг; 17%). МС (ХИАД, m/z) составляет 434,2 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((2-фтор-4-метоксифенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-метоксифенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((2-фтор-4-метоксифенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (3 мг; 43%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.18 (s, 1Н), 6.94-6.90 (t, 1Н), 6.07-6.64 (m, 2Н), 5.91 (s, 1Н), 4.04-4.01 (m, 2Н), 3.80 (s, 3Н), 3.75-3.69 (m, 4Н), 3.12 (s, 3Н), 3.00-2.96 (t, 2Н) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 378,1 (М+Н).

Пример 17

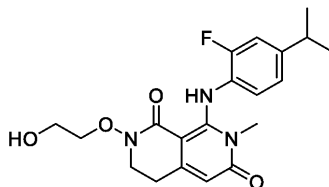


8-((2-Фтор-4-((трифторметил)тио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-((трифторметил)тио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 2-фтор-4-((трифторметил)тио)анилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-((трифторметил)тио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (17 мг; 31%). МС (ХИАД, m/z) составляет 504,1 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((2-фтор-4-((трифторметил)тио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-((трифторметил)тио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((2-фтор-4-((трифторметил)тио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (10 мг; 66%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.16 (s, 1Н), 7.49-7.46 (dd, 1Н), 7.40-7.38 (d, 1Н), 6.86-6.82 (t, 1Н), 6.06 (s, 1Н), 4.31 (br s, 1Н), 4.05-4.02 (t, 2Н), 3.76-3.72 (m, 4Н), 3.23 (s, 3Н), 3.03-3.00 (t, 2Н); МС (ХИАД, m/z) составляет 448,1 (М+Н).

Пример 18

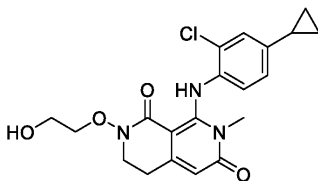


8-((2-Фтор-4-изопропилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-изопропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 2-фтор-4-изопропиланилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-изопропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (17 мг; 34%). МС (ХИАД, m/z) составляет 446,2 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((2-фтор-4-изопропилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-изопропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((2-фтор-4-изопропилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (10 мг; 67%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.16 (s, 1Н), 7.00-6.93 (m, 2Н), 6.97-6.83 (t, 1Н), 5.93 (s, 1Н), 4.51-4.48 (t, 1Н), 4.03-4.01 (t, 2Н), 3.75-3.69 (m, 4Н), 3.14 (s, 3Н), 3.00-2.96 (t, 2Н), 2.92-2.85 (m, 1Н), 1.24-1.22 (d, 6Н) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 390,2 (М+Н).

Пример 19



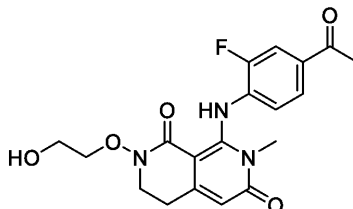
8-((2-Хлор-4-циклопропилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-хлор-4-циклопропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 2-хлор-4-циклопропиланилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-хлор-4-циклопропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (21 мг; 41%). МС (ХИАД, m/z) составляет 460,2 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((2-хлор-4-циклопропилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-хлор-4-циклопропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-

нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((2-хлор-4-циклопропилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (12 мг; 65%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.13 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.91-6.88 (dd, 1H), 6.69-6.67 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47-4.44 (t, 1H), 4.04-4.01 (t, 2H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.01-2.98 (t, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 404,1 (М+Н).

Пример 20

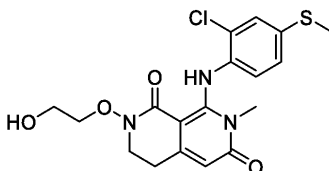


8-((4-Ацетил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((4-этинил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 2-Фтор-4-((триметилсилил)этинил)анилин (30,2 мг; 0,145 ммоль) растворяли в THF (1,0 мл; 0,139 ммоль) и охлаждали до -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. По каплям добавляли LiHMDS (0,277 мл; 1н./THF; 0,277 ммоль) и смесь перемешивали в течение 45 мин при той же температуре. Метил-4-(2-(2-(трет-бутокс)этокс)амино)этил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (50 мг; 0,139 ммоль) растворяли в THF (1,0 мл; 0,139 ммоль) и по каплям добавляли в реакционную смесь. После перемешивания в течение 10 мин добавляли LiHMDS (0,160 мл; 1н./THF; 0,160 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (25 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Вещество растворяли в THF (1,0 мл; 0,139 ммоль) и обрабатывали TBAF (0,1 мл; 1н./THF; 0,100 ммоль) при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Смесь распределяли между EtOAc (25 мл) и насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (25 мл). Органический слой удаляли и водный слой промывали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% (20% MeOH/DCM)/DCM с получением 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((4-этинил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (19 мг; 32%). МС (ХИАД, m/z) составляет 428,2 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((4-ацетил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((4-этинил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((4-ацетил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (11 мг; 64%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.19 (s, 1H), 7.76-7.73 (dd, 1H), 7.71-7.69 (dd, 1H), 6.87-6.83 (t, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.03-3.00 (t, 2H), 2.58 (s, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 390,1 (М+Н).

Пример 21



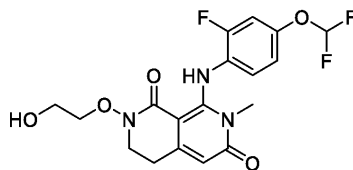
8-((2-Хлор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((2-хлор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 2-хлор-4-(метилтио)анилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((2-хлор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (15 мг; 29%). МС (ХИАД, m/z) составляет 466,1 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((2-хлор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((2-хлор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокс)этокс)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((2-хлор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокс)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (9 мг; 68%). <sup>1</sup>Н ЯМР

(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.09-7.06 (dd, 1H), 6.71-6.69 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.04-4.02 (t, 2H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.01-2.98 (t, 2H), 2.48 (s, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 410,1 (M+H).

Пример 22

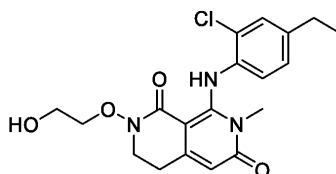


8-((4-(Дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 4-(дифторметокси)-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (17 мг; 33%). МС (ХИАД, m/z) составляет 470,2 (M+H).

Стадия 2. 8-((4-(Дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион вместо 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, с получением 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (10 мг; 67%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.18 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.68-6.31 (t, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.43-4.40 (t, 1H), 4.04-4.02 (t, 2H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.01-2.98 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 414,1 (M+H).

Пример 23

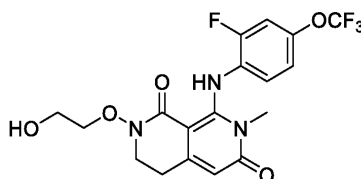


8-((2-Хлор-4-этилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-хлор-4-этилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 2-хлор-4-этиланилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-хлор-4-этилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (9 мг; 14%). МС (ХИАД, m/z) составляет 448,2 (M+H).

Стадия 2. 8-((2-Хлор-4-этилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-хлор-4-этилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион вместо 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, с получением 8-((2-хлор-4-этилфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (6 мг; 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.13 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.02-7.00 (dd, 1H), 6.72-6.70 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.01-2.97 (t, 2H), 2.65-2.59 (q, 2H), 1.24-1.21 (t, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 392,1 (M+H).

Пример 24



8-((2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион.

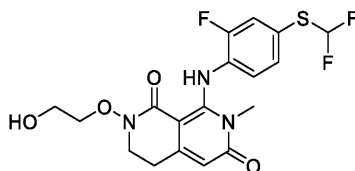
Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 2-фтор-4-(трифторметокси)анилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-



нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (22 мг; 41%). МС (ХИАД, m/z) составляет 488,2 (М+Н).

Стадия 2. 8-((2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (13 мг; 67%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.17 (s, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 7.02-6.99 (d, 1H), 6.94-6.90 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.40-4.36 (t, 1H), 4.05-4.02 (t, 2H), 3.75-3.72 (t, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.02-2.99 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 432,1 (М+Н).

Пример 25

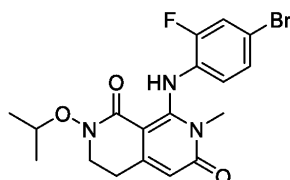


8-((4-((Дифторметил)тио)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-((дифторметил)тио)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадия 7 способа А, используя 4-((дифторметил)тио)-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина, с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-((дифторметил)тио)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (19 мг; 35%). δ 11.31 (s, 1H), 7.40-7.37 (dd, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.94-6.66 (t, 1H), 6.80-6.76 (t, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.82-3.79 (t, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.01-2.97 (t, 2H), 1.21 (s, 9H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 486,2 (М+Н).

Стадия 2. 8-((4-((Дифторметил)тио)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион. Получали в соответствии с примером 6, стадия 8 способа А, используя 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-((дифторметил)тио)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион вместо 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, с получением 8-((4-((дифторметил)тио)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (11 мг; 57%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.16 (s, 1H), 7.42-7.39 (dd, 1H), 7.33-7.32 (d, 1H), 6.96-6.68 (t, 1H), 6.87-6.82 (t, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.37-4.33 (t, 1H), 4.05-4.02 (t, 2H), 3.75-3.72 (t, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.03-2.99 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 430,1 (М+Н).

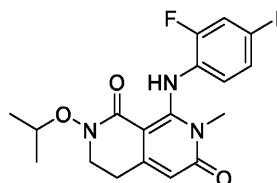
Пример 26



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-изопропокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, стадии 1-7 способа А, используя гидрохлорид О-изопропилгидроксиламина вместо гидрохлорида О-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина на стадии 5 и 4-бром-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-изопропокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (10,3 мг; 14%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.37 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dq, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 1.30 (d, 6H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 424,1; 426,1 (М+Н).

Пример 27

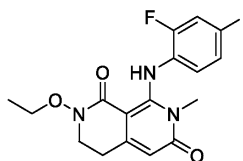


8-((2-Фтор-4-йодфенил)амино)-2-изопропокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, стадии 1-7 способа А, используя гидрохлорид О-изопропилгидроксиламина вместо гидрохлорида О-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламин на стадии 5 и

2-фтор-4-йоданилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-изопропокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (15,2 мг; 23%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.36 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (dt, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 1.30 (d, 6H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 472,1 (M+H).

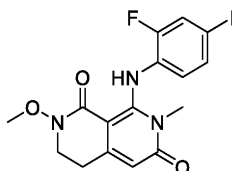
Пример 28



2-Этоксид-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, стадии 1-7 способа А, используя гидрохлорид О-этилгидроксиламина вместо гидрохлорида О-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина на стадии 5 и 2-фтор-4-йоданилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 2-этоксид-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (24,3 мг; 25%). <sup>1</sup>Н ЯМР 11.33 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.07 (q, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 1.31 (t, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 458,0 (M+H).

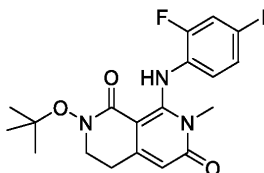
Пример 29



8-((2-Фтор-4-йодфенил)амино)-2-метокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 6, стадии 1-7 способа А, используя гидрохлорид О-метилгидроксиламина вместо гидрохлорида О-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина на стадии 5 и 2-фтор-4-йоданилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-метокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (16,7 мг; 33%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 444,0 (M+H).

Пример 30



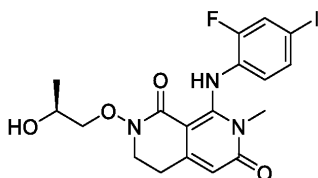
2-(трет-Бутокси)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадии 1-7. Получение метил-4-(2-(трет-бутоксиамино)этил)-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Получали в соответствии с примером 6, стадии 1-7, используя гидрохлорид О-(трет-бутил)-гидроксиламина вместо гидрохлорида О-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина на стадии 5 и 2-фтор-4-йоданилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7 способа А, с получением метил-4-(2-(трет-бутоксиамино)этил)-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (40,3 мг; 62%). МС (ХИАД, m/z) составляет 518,1 (M+H).

Стадия 8. Получение 2-(трет-бутокси)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Раствор метил-4-(2-(трет-бутоксиамино)этил)-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (40,3 мг; 0,078 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали Et<sub>3</sub>N (10,9 мкл; 0,078 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли еще Et<sub>3</sub>N (10,9 мкл; 0,078 ммоль) и оставляли перемешиваться при 50°C в течение еще одного часа. Добавляли дополнительную аликвоту Et<sub>3</sub>N (10,9 мкл; 0,078 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 суток. Реакционную смесь распределяли между водой (40 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA в течение 20 мин) и чистые фракции объединяли, промывали насыщенным бикарбонатом и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом (20 мл) и рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-(трет-бутокси)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (16,5 мг; 43%). <sup>1</sup>Н

ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.49 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.39 (td, 1H), 6.59 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.10-2.87 (m, 2H), 1.34 (s, 9H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 486,1 (M+H).

Пример 31



(S)-8-((2-Фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксипропоксид)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион.

Стадия 1. Получение метил-(S,E)-2-хлор-4-(2-((2-гидроксипропоксид)имино)-этил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (200 мг; 0,736 ммоль) и (S)-O-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)гидроксиламин (151 мг; 0,736) помещали в 1,4-диоксан (5 мл). Добавляли ТЕА (103 мкл; 0,736 ммоль) и HCl (368 мкл; 4н./диоксан; 1,47 ммоль). Суспензию нагревали до 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесь 0-80% EtOAc/гексаны с получением метил-(S,E)-2-хлор-4-(2-((2-гидроксипропоксид)имино)этил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (66,6 мг; 29%). МС (ХИАД, m/z) составляет 317,1 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-(S,E)-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(6,8,8,9,9-пентаметил-4,7-диокса-3-аза-8-силадец-2-ен-1-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(S,E)-2-хлор-4-(2-((2-гидроксипропоксид)имино)этил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (66,6 мг; 0,210 ммоль) и имидазол (0,043 г; 0,631 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли TBS-Cl (63,4 мг; 0,421 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5×20 мл) и рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесь 0-40% EtOAc/гексаны с получением метил-(S,E)-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(6,8,8,9,9-пентаметил-4,7-диокса-3-аза-8-силадец-2-ен-1-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (63,4 мг; 70%). МС (ХИАД, m/z) составляет 431,2 (M+H).

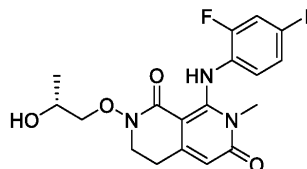
Стадия 3. Получение метил-(S)-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(6,8,8,9,9-пентаметил-4,7-диокса-3-аза-8-силадецил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(S,E)-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(6,8,8,9,9-пентаметил-4,7-диокса-3-аза-8-силадец-2-ен-1-ил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (63,4 мг; 0,147 ммоль) растворяли в 2-пропанол (1 мл). Добавляли цианборгидрид натрия (46,2 мг; 0,735 ммоль) и уксусную кислоту (42,1 мкл; 0,735 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным бикарбонатом (30 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесь 0-40% EtOAc/гексаны с получением метил-(S)-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(6,8,8,9,9-пентаметил-4,7-диокса-3-аза-8-силадецил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (30,6 мг; 48%). МС (ХИАД, m/z) составляет 433,2 (M+H).

Стадия 4. Получение (S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропоксид)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору 2-фтор-4-йоданилина (16,9 мг; 0,071 ммоль) в безводном THF (1 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли LiHMDS (0,141 мл; 1 M/THF; 0,141 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин, затем добавляли раствор метил-(S)-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(6,8,8,9,9-пентаметил-4,7-диокса-3-аза-8-силадецил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (30,6 мг; 0,071 ммоль) в THF (0,5 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (30 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесь 0-50% EtOAc/гексаны с получением (S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропоксид)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (15,2 мг; 36%). МС (ХИАД, m/z) составляет 602,2 (M+H).

Стадия 5. Получение (S)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксипропоксид)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. (S)-2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропоксид)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион (15,2 мг; 0,025 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь обрабатывали HCl (12,6 мкл; 4н./диоксан; 0,051 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA в течение 20 мин) и чистые фракции объединяли, промывали насыщенным бикарбонатом и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные

органические слои промывали насыщенным бикарбонатом (15 мл) и рассолом (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (6,8 мг; 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.16 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.42 (dt, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 2H), 1.15 (d, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 488,0 (M+H).

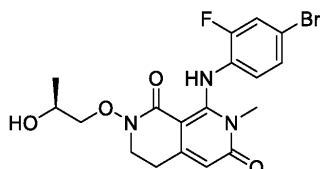
Пример 32



(R)-8-((2-Фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион

Получали в соответствии с примером 31, используя (R)-O-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)гидроксиламин вместо (S)-O-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)гидроксиламина на стадии 1, с получением (R)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (8,6 мг; 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.16 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.42 (dt, 1H), 6.62 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.09-2.90 (m, 2H), 1.15 (d, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 488,0 (M+H).

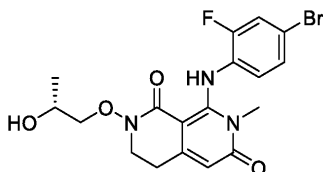
Пример 33



(S)-8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион

Получали в соответствии с примером 31, используя 4-бром-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-йоданилина на стадии 4, с получением (S)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (9,2 мг; 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.16 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.78 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 2H), 1.15 (d, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 440,1; 442,1 (M+H).

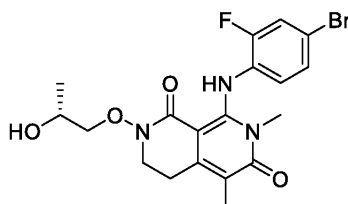
Пример 34



(R)-8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион

Получали в соответствии с примером 31, используя (R)-O-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)гидроксиламин вместо (S)-O-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)гидроксиламина на стадии 1 и 4-бром-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-йоданилина на стадии 4, с получением (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (9,2 мг; 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.17 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.24 (dt, 1H), 6.78 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 2H), 1.15 (d, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 440,0 (M+H).

Пример 35



(R)-8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион

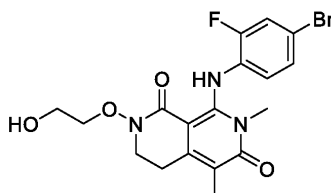
Стадии 1-4. Получение (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Получали в соответствии с приме-

ром 31, стадии 1-4, используя (R)-O-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)гидроксиламин вместо (S)-O-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)гидроксиламина на стадии 1, с получением (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (63,5 мг; 62%). МС (ХИАД, m/z) составляет 554,1 (M+H).

Стадия 5. Получение (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион (42,3 мг; 0,076 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и MeOH (1 мл). Добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (21,8 мг; 0,114 ммоль). Через 5 мин добавляли N-йодсукцинимид (17,2 мг; 0,076 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (15 мл) и насыщенным бикарбонатом (30 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-50% EtOAc/гептан с получением (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (23,8 мг; 54%). МС (ХИАД, m/z) составляет 566,0 (M+H).

Стадия 6. Получение (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (21,7 мг; 0,038 ммоль) в THF (400 мкл) при 0°C добавляли Pd(Pt-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,96 мг; 0,004 ммоль) с последующим добавлением хлорида метилцинка(II) (19,4 мкл; 0,039 ммоль). Смесь удаляли с ледяной бани и перемешивали в течение 5 мин. Смесь распределяли между насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и EtOAc (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA в течение 20 мин) и чистые фракции объединяли, промывали насыщенным бикарбонатом и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным бикарбонатом (25 мл) и рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (R)-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксипропокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (7,5 мг; 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.19 (dt, 1H), 6.68 (t, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.14 (d, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 454,1 (M+H).

Пример 36



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион.

Стадия 1. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокс)этокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору 4-бром-2-фторанилина (88 мг; 0,47 ммоль) в безводном THF (5 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли LiHMDS (694 мл; 1,0M/THF; 0,694 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин, затем добавляли раствор метил-4-(2-((2-(трет-бутокс)этокси)амино)этил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (167 мг; 0,46 ммоль) в THF (2 мл). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 10 мин, затем добавляли LiHMDS (300 мл; 1,0 M/THF; 0,300 ммоль). После перемешивания в течение еще 10 мин при -78°C добавляли LiHMDS (100 мл; 1,0M/THF; 0,100 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% (20% MeOH/DCM)/DCM с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокс)этокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (78 мг; 35%). МС (ХИАД, m/z) составляет 482,1 (M+H).

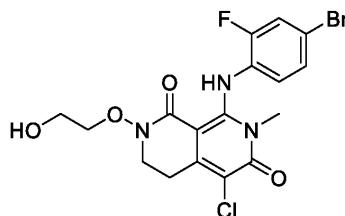
Стадия 2. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокс)этокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокс)этокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (78 мг; 0,16 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (46 мг; 0,24 ммоль). Через 5 мин добавляли N-йодсукцинимид (36 мг; 0,16 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 мин реакционную смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические фазы промывали

рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-30%  $\text{EtOAc}$ /гексаны с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (62 мг; 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.73 (t, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 1.22 (s, 9H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 608,0 (M+H).

Стадия 3. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (62 мг; 0,10 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0°C добавляли  $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$  (5 мг; 0,01 ммоль) с последующим добавлением хлорида метилцинка(II) (61 мл; 2 М/THF; 0,12 ммоль). Смесью удаляли с ледяной бани и перемешивали в течение 5 мин, затем распределяли между насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и  $\text{EtOAc}$  (10 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×10 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-60%  $\text{EtOAc}$ /гексаны с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (39 мг; 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.11 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.16 (dt, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.22 (s, 9H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 496,1 (M+H).

Стадия 4. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (39 мг; 0,079 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли фосфорную кислоту (0,5 мл). Смесью нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Смесью перемешивали с насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и  $\text{EtOAc}$  (10 мл) в течение 10 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×10 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA в течение 20 мин) и чистые фракции обрабатывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3/\text{EtOAc}$  с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (18 мг; 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.96 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (dt, 1H), 6.68 (t, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.08 (s, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 440,0 (M+H).

Пример 37



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-5-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 6, стадии 1-7 способа А, используя 4-бром-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 7, с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (28 мг; 35%). МС (ХИАД, m/z) составляет 482,1 (M+H).

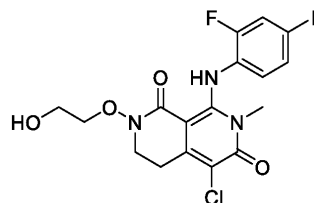
Стадия 2. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5-хлор-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (28 мг; 0,058 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NCS (8 мг; 0,058 ммоль). Смесью перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем при 50°C в течение 2 ч. Охлажденную смесь распределяли между насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5×10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-50%  $\text{EtOAc}$ /гексаны с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5-хлор-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (14 мг; 47%). МС (ХИАД, m/z) составляет 516,0 (M+H).

Стадия 3. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5-хлор-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (14 мг; 0,027 ммоль) в

ацетонитриле (0,5 мл) добавляли фосфорную кислоту (0,5 мл). Смесь нагревали до 60°C в течение 30 мин, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь перемешивали с насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и  $\text{EtOAc}$  (10 мл) в течение 10 мин и слои разделяли.

Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×10 мл) и объединенные органические фазы промывали расолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% (20%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ )/ $\text{DCM}$  с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-хлор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (11 мг; 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.22 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (dt, 1H), 6.78 (t, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 460,0 (M+H).

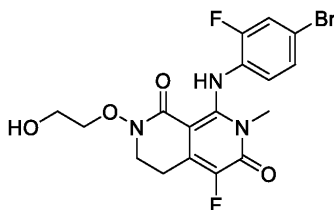
Пример 38



5-Хлор-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 37, используя 4-йод-2-фторанилин вместо 4-бром-2-фторанилина на стадии 1, с получением 5-хлор-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (10 мг; 93%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.21 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.43 (dt, 1H), 6.63 (t, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 508,0 (M+H).

Пример 39

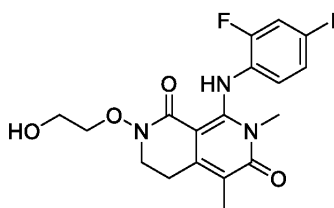


8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-5-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5-фтор-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Раствор 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (77 мг; 0,16 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизабицикло[2.2.2]октан-1,4-дйтетрафторбората (57 мг; 0,16 ммоль) в ацетонитриле (9,0 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и промывали водой (25 мл) с последующей промывкой расолом (25 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA в течение 20 мин). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и разбавляли насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл), затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×25 мл). Органические фазы объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)-этокси)-5-фтор-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (10 мг; 13%). МС (ХИАД, m/z) составляет 500,1 (M+H).

Стадия 2. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Раствор 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5-фтор-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (13 мг; 0,026 ммоль) и конц.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (0,20 мл; 3,0 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1М в воде; 3,0 мл; 3,0 ммоль). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×15 мл) и органические фазы объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (10-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и разбавляли насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×15 мл) и органические фазы объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (5,0 мг; 43%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.79 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.17-3.12 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 444,0 (M+H).

Пример 40

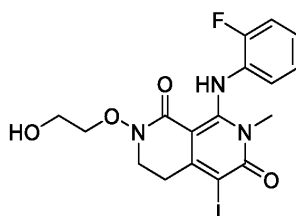


8-((2-Фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (получали в соответствии с примером 36, стадии 1-3; 65 мг; 0,13 ммоль), йодид меди(I) (6,2 мг; 0,033 ммоль), йодид натрия (39 мг; 0,26 ммоль) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (9,3 мг; 0,065 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (1 мл) и барботировали аргоном. Смесь нагревали при 110°C в течение 18 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и гидроксидом аммония (10 мл/вода 10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-80% EtOAc/гептан с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (49 мг; 69%). МС (ХИАД, m/z) составляет 544,1 (M+H).

Стадия 2. Получение 8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (49 мг; 0,09 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли фосфорную кислоту (0,5 мл). Смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь перемешивали с насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и EtOAc (10 мл) в течение 10 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/H<sub>2</sub>O/0,1% TFA в течение 20 мин) и чистые фракции обрабатывали смесью EtOAc/насыщенный NaHCO<sub>3</sub> с получением 8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (23 мг; 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,37 (dt, 1H), 6,52 (t, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 3,02 (s, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 488,0 (M+H).

Пример 41



8-((2-Фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение метил-4-бром-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору 2-фторанилина (100 мг; 0,90 ммоль) в безводном THF (5 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли LiHMDS (1,34 мл; 1,0М/THF; 1,34 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин, затем добавляли раствор метил-4-бром-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (250 мг; 0,89 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 50 мин. Добавляли дополнительное количество LiHMDS (0,5 мл; 1,0М/THF; 0,5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 10 мин. Смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-4-бром-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (291 мг; 92%). МС (ХИАД, m/z) составляет 355,0 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-(Е)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-4-бром-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (188 мг; 0,529 ммоль), метансульфонато-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (44,3 г; 0,053 ммоль) и (Е)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (123 мкл; 0,582 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (0,397 мг; 2н. водн.; 0,794 ммоль). После дегазирования ар-



гоном смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 23 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (40 мл) и EtOAc (30 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-50% EtOAc/гексаны с получением метил-(Е)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (91,5 мг; 50%). МС (ХИАД, m/z) составляет 347,1 (M+H).

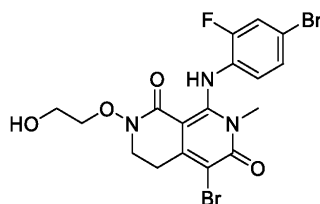
Стадия 3. Получение метил-(Е)-4-(2-((2-(трет-бутоксид)этокси)имино)этил)-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(Е)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (91,5 мг; 0,264 ммоль) и гидрохлорид О-(2-(трет-бутоксид)этил)гидроксиламина (44,8 мг; 0,264 ммоль) помещали в 1,4-диоксан (2 мл). Добавляли ТЕА (36,8 мкл; 0,264 ммоль) и HCl (66 мкл; 4н./диоксан; 0,264 ммоль). Суспензию нагревали до 60°C. Через 2 ч добавляли дополнительное количество HCl (66 мкл; 4н./диоксан; 0,264 ммоль) и продолжали перемешивание при 60°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-40% EtOAc/гексаны с получением метил-(Е)-4-(2-((2-(трет-бутоксид)этокси)имино)этил)-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (67,6 мг; 59%). МС (ХИАД, m/z) составляет 434,2 (M+H).

Стадия 4. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Метил-(Е)-4-(2-((2-(трет-бутоксид)этокси)имино)этил)-2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (67,6 мг; 0,156 ммоль) растворяли в MeOH (1,0 мл) и 2-пропанол (1,0 мл). Добавляли цианборгидрид натрия (49 мг; 0,780 ммоль) и уксусную кислоту (44,6 мкл; 0,780 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным бикарбонатом (20 мл) и EtOAc (10 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-80% EtOAc/гексаны с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (37,8 мг; 60%). МС (ХИАД, m/z) составляет 404,2 (M+H).

Стадия 5. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 2-(2-(трет-Бутоксид)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (19 мг; 0,047 ммоль) растворяли в THF (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл). Добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (13 мг; 0,071 ммоль). Через 5 мин добавляли N-йодсукцинимид (11 мг; 0,047 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным бикарбонатом (40 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-30% EtOAc/гексаны с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (9,9 мг; 40%). МС (ХИАД, m/z) составляет 530,1 (M+H).

Стадия 6. Получение 8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 2-(2-(трет-Бутоксид)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (9,9 мг; 0,019 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и добавляли фосфорную кислоту (0,5 мл). Раствор нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным бикарбонатом (15 мл) и EtOAc (10 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×8 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA в течение 20 мин) и чистые фракции объединяли, промывали насыщенным бикарбонатом и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (4,5 мг; 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.41 (s, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 474,0 (M+H).

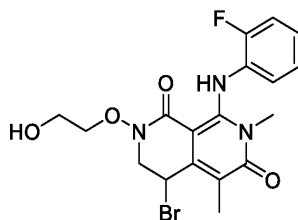
Пример 42



5-Бром-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 41, используя 4-бром-2-фторанилин вместо 2-фторанилина на стадии 1 и N-бромсукцинимид на стадии 5, с получением 5-бром-8-((4-бром-2-фторфениламино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (6,5 мг; 29%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.28 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (t, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 504,0 (М+Н).

Пример 43



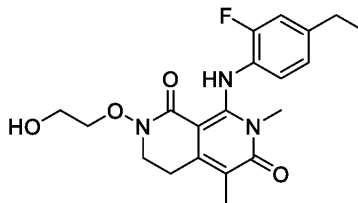
4-Бром-8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона. К раствору 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (75 мг; 0,14 ммоль) в безводном THF (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли хлорид метилцинка(II) (140 мл; 2М; 0,14 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин смесь концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-80% EtOAc/гексаны с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (38 мг; 64%). МС (ХИАД, m/z) составляет 418,2 (М+Н).

Стадия 2. Получение 4-бром-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона. К раствору 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (38 мг; 0,09 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли NBS (17 мг; 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем распределяли между насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (5×10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-60% EtOAc/гексаны с получением 4-бром-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (30 мг; 66%). МС (ХИАД, m/z) составляет 496,2 (М+Н).

Стадия 3. Получение 4-бром-8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона. К раствору 4-бром-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (30 мг; 0,060 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли фосфорную кислоту (0,5 мл). Смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали и перемешивали с насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и EtOAc (10 мл) в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-15% (20% MeOH/DCM)/DCM с получением 4-бром-8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (10 мг; 38%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.08 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 5.36 (t, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.26 (t, 1H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 440,1 (М+Н).

Пример 44



8-((4-Этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((4-этил-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору 4-этил-2-фторанилина (155 мг; 1,12 ммоль) в безводном THF (2 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли LiHMDS (2,21 мл; 1М/THF; 2,21 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин, затем добавляли раствор метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (300 мг; 1,10 ммоль) в THF (1 мл) через шприц. Смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (35 мл), перемешивали при температу-

ре окружающей среды в течение 5 мин, затем экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-50% EtOAc/гептан с получением метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((4-этил-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (298 мг; 72%). МС (ХИАД, m/z) составляет 375,2 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-2-((4-этил-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((4-этил-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (298 мг; 0,797 ммоль) растворяли в DCM (800 мкл) и добавляли TFA (921 мкл; 11,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь распределяли между DCM (20 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (35 мл). Водный слой промывали DCM (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-2-((4-этил-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (276 мг; 100%). МС (ХИАД, m/z) составляет 347,1 (M+H).

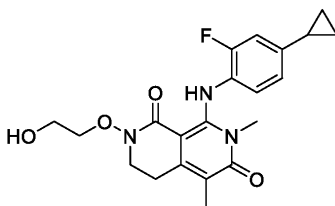
Стадия 3. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Метил-2-((4-этил-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (276 мг; 0,797 ммоль), гидрохлорид O-(2-(трет-бутоксид)этил)гидроксиламина (117 мг; 0,876 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (203 мг; 0,956 ммоль) и уксусную кислоту (45,6 мкл; 0,797 ммоль) помещали в DCE (дихлорэтан) (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли большее количество триацетоксиборгидрида натрия (400 мг) и уксусной кислоты (90 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли цианборгидрид натрия (250 мг; 3,98 ммоль) и уксусную кислоту (250 мкл) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Раствор распределяли между DCM (40 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (70 мл). Водный слой промывали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (137 мг; 40%). МС (ХИАД, m/z) составляет 432,2 (M+H).

Стадия 4. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 2-(2-(трет-Бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (137 мг; 0,317 ммоль) растворяли в THF (1 мл)/MeOH (1 мл). Добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (90,4 мг; 0,475 ммоль). Через 5 мин добавляли N-йодсукцинимид (71,3 мг; 0,317 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (143 мг; 81%). МС (ХИАД, m/z) составляет 558,1 (M+H).

Стадия 5. Получение 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (143 мг; 0,256 ммоль) в THF (2,5 мл; 0,256 ммоль) при 0°C добавляли Pd(Pt-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (13,1 мг; 0,026 ммоль) с последующим добавлением хлорида метилцинка(II) (130 мкл; 0,259 ммоль). Смесь удаляли с ледяной бани и перемешивали в течение 45 мин. Смесь распределяли между насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и EtOAc (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-50% EtOAc/гептан с получением 2-(2-(трет-бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (53,7 мг; 47%). МС (ХИАД, m/z) составляет 446,2 (M+H). Стадия 6. Получение 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 2-(2-(трет-Бутоксид)этокси)-8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (53,7 мг; 0,121 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,75 мл) и добавляли фосфорную кислоту (0,75 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 60 мин. Реакционную смесь распределяли между насыщенным бикарбонатом натрия (40 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл) и рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (40,6 мг; 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.75-

3.67 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (q, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.22 (t, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 390,2 (M+H).

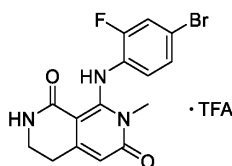
Пример 45



8-((4-Циклопропил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион.

Получали в соответствии с примером 44, используя 4-циклопропил-2-фторанилин вместо 4-этил-2-фторанилина на стадии 1, с получением 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2H,7H)-диона (30,7 мг; 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 6.81-6.71 (m, 3H), 4.52 (t, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 402,2 (M+H).

Пример 46



Трифторацетат 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона.

Стадия 1. Получение метил-(E)-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. 4-Бром-2-фторанилин (492 мг; 2,59 ммоль) и метил-(E)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (670 мг; 2,47 ммоль) растворяли в THF (12,3 мл; 0,2M) и охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Добавляли по каплям LiHMDS (4,9 мл; 1,0 M/THF; 4,9 ммоль), затем смесь оставляли нагреваться от -78°C до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl (15 мл), затем экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением метил-(E)-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (810 мг; 77%). МС (ХИАД, m/z) составляет 425,0 (M+H).

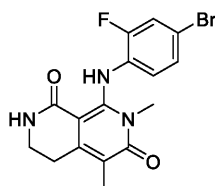
Стадия 2. Получение метил-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-(E)-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (810 мг; 1,90 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли TFA (5,0 мл). Раствор оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем концентрировали. Неочищенную смесь затем разбавляли DCM (10 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением метил-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки (751 мг; 99%). МС (ХИАД, m/z) составляет 397,0; 399,0 (M+H).

Стадия 3. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Метил-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (751 мг; 1,89 ммоль), (4-метоксифенил)метанамин (272 мг; 1,99 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (441 мг; 2,08 ммоль) и уксусную кислоту (11,4 мг; 0,189 ммоль) растворяли в DCE (19 мл) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (10 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (630 мг; 69%). МС (ХИАД, m/z) составляет 486,0 (M+H).

Стадия 4. Получение трифторацетата 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. 8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион (630 мг; 1,30 ммоль) растворяли в TFA (8,0 мл) и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/Н<sub>2</sub>O/0,1% TFA). Фракции, содержащие чистый требуемый продукт, лиофилизировали с получением

трифторацетата 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона (226 мг; 48%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.28 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (t, 2H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 366,0; 368,0 (M+H).

Пример 47

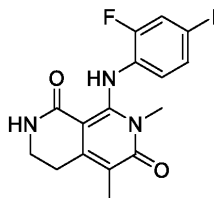


8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (полученный в соответствии с примером 46; 41 мг; 0,11 ммоль) и пара-толуолсульфоновую кислоту (29 мг; 0,17 ммоль) растворяли в 1 мл раствора THF/MeOH 1:1. Через 5 мин добавляли NIS (N-йодсукцинимид) (25 мг; 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь затем распределяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, который использовали без дополнительной очистки (55 мг; 100%). МС (ХИАД, m/z) составляет 493,9 (M+H).

Стадия 2. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (55 мг; 0,112 ммоль) и бис(три-tert-бутилфосфин)палладий(0) (5,71 мг; 0,0112 ммоль) растворяли в THF (1,1 мл) и по каплям добавляли хлорид метилцинка(II) (55,9 мкл; 2 М/THF; 0,112 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл), затем экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии, элюируя смесью 5-95% ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$  с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (24 мг; 56%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.11 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 380,0 (M+H).

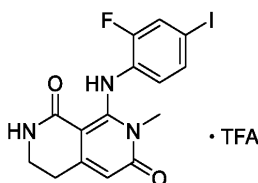
Пример 48



8-((2-Фтор-4-йодфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-дион (полученный в соответствии с примером 46; 20 мг; 0,053 ммоль), йодид меди(I) (2,5 мг; 0,013 ммоль), йодид натрия (16 мг; 0,11 ммоль) и (1S',2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (3,7 мг; 0,026 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, гасили насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 мл), затем экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$ /0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый чистый продукт, объединяли и продукт превращали в свободное основание с помощью смеси DCM/ $\text{NaHCO}_3$  с получением 8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (5,0 мг; 22%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.07 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.11 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 428,10 (M+H).

Пример 49



Трифторацетат 8-((4-йод-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона.

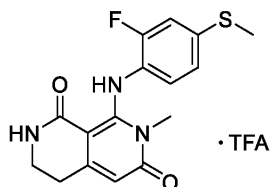
Стадия 1. Получение метил-(Е)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. 4-Йод-2-фторанилин (266 мг; 1,12 ммоль) и метил-(Е)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (290 мг; 0,920 ммоль) растворяли в THF (9,2 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли по каплям LiHMDS (2,1 мл; 1,0М/THF; 2,1 ммоль), затем смесь оставляли нагреваться от  $-78^{\circ}\text{C}$  до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл), затем экстрагировали EtOAc ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением метил-(Е)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (389 мг; 77%). МС (ХИАД, m/z) составляет 473,1 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-2-((4-йод-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-(Е)-2-((4-йод-2-фторфенил)амино)-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (389 мг; 0,824 ммоль) в DCM (4,0 мл) добавляли TFA (4,0 мл). Раствор оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем концентрировали. Неочищенную смесь затем разбавляли DCM (10 мл) и промывали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением метил-2-((4-йод-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (351 мг; 96%). МС (ХИАД, m/z) составляет 445,0 (M+H).

Стадия 3. Получение 8-((4-йод-2-фторфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Метил-2-((4-йод-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (351 мг; 0,790 ммоль), (4-метоксифенил)метанамин (114 мг; 0,830 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (184 мг; 0,869 ммоль) и уксусную кислоту (4,8 мг; 0,079 ммоль) растворяли в DCE (10 мл) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагревали до  $60^{\circ}\text{C}$  и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (5 мл) и промывали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением 8-((4-йод-2-фторфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (321 мг; 76%). МС (ХИАД, m/z) составляет 534,1 (M+H).

Стадия 4. Получение трифторацетата 8-((4-йод-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 8-((4-йод-2-фторфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (321 мг; 0,602 ммоль) растворяли в TFA (6,0 мл) и нагревали до  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$ /1% TFA). Фракции, содержащие чистый требуемый продукт, лиофилизировали с получением трифторацетата 8-((4-йод-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (102 мг; 41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.27 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (t, 2H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 414,0 (M+H).

Пример 50



Трифторацетат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона

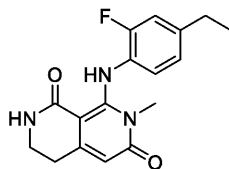
Стадия 1. Получение метил-(Е)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(Е)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (400 мг; 1,47 ммоль) и 2-фтор-4-(метилтио)анилин (243 мг; 1,55 ммоль) растворяли в THF (9,8 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли по каплям LiHMDS (2,9 мл; 1,0 М/THF; 2,9 ммоль), затем смесь оставляли нагреваться от  $-78^{\circ}\text{C}$  до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл), затем экстрагировали EtOAc ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением метил-(Е)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (495 мг; 86%). МС (ХИАД, m/z) составляет 393,1 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-(Е)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (495 мг; 1,26 ммоль) в DCM (4,0 мл) добавляли TFA (4,0 мл). Раствор оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали. Неочищенную смесь затем разбавляли DCM (10 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением метил-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки (391 мг; 85%). МС (ХИАД, m/z) составляет 365,1 (M+H).

Стадия 3. Получение 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Метил-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (391 мг; 1,07 ммоль), (4-метоксифенил)метанамин (155 мг; 1,13 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (250 мг; 1,18 ммоль) и уксусную кислоту (6,4 мг; 0,079 ммоль) растворяли в DCE (11 мл) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (5 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (401 мг; 82%). МС (ХИАД, m/z) составляет 454,1 (M+H).

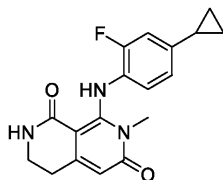
Стадия 4. Получение трифторацетата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (401 мг; 0,884 ммоль) растворяли в TFA (8,0 мл) и нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О/0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением трифторацетата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (131 мг; 44%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.10 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.48 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 334,1 (M+H).

Пример 51



8-((4-Этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион Получали в соответствии с примером 50, используя 4-этил-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 1, с получением 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (14,9 мг; 47%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.25 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.62 (q, 2H), 1.22 (t, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 316,1 (M+H).

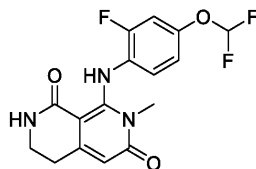
Пример 52



8-((4-Циклопропил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 50, используя 4-циклопропил-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 1, с получением 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (5,8 мг; 17%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.24 (s, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.48 (dt, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 328,1 (M+H).

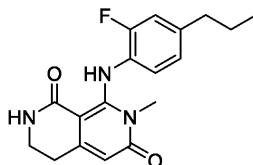
Пример 53



8-((4-(Дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 50, используя 4-(дифторметокси)-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 1, с получением 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (30,6 мг; 47%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.29 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.49 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.49 (dt, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (t, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 354,1 (М+Н).

Пример 54

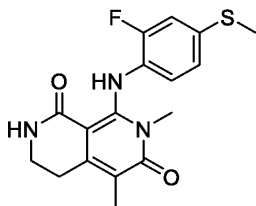


8-((2-Фтор-4-пропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадии 1-4. Получение 8-((4-аллил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 50, используя 4-аллил-2-фторанилин вместо 2-фтор-4-(метилтио)анилина на стадии 1, с получением 8-((4-аллил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (3,8 мг; 10%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.27 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.49 (dt, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 1.88 (dd, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 328,1 (М+Н).

Стадия 5. Получение 8-((2-фтор-4-пропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Перемешиваемую смесь 8-((4-аллил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (3,8 мг; 0,012 ммоль) и Pd/C (5%, тип Degussa; 1 мг; 0,009 ммоль) в MeOH (0,5 мл) дегазировали и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/вода/0,1% TFA в течение 20 мин) и чистые фракции объединяли, промывали насыщенным бикарбонатом и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 8-((2-фтор-4-пропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (2,5 мг; 65%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.22 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.48 (dt, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 0.92 (t, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 330,1 (М+Н).

Пример 55



8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

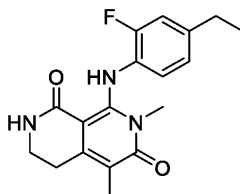
Стадия 1. Получение 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (41,2 мг; 0,124 ммоль) и пара-толуолсульфоновую кислоту (31,9 мг; 0,185 ммоль) растворяли в 1 мл раствора THF/MeOH 1:1. Через 5 мин добавляли NIS (27,8 мг; 0,124 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь затем распределяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 10-80% EtOAc/гептан с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (37 мг; 65%). МС (ХИАД, m/z) составляет 460,0 (М+Н).

Стадия 2. Получение 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (37,0 мг; 0,0806 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (4,12 мг; 0,00806 ммоль) растворяли в THF (0,8 мл) и по каплям добавляли хлорид метилцинка(II) (80,6 мкл; 2 М/THF; 0,161 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl (2 мл), затем экстрагировали



EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/Н<sub>2</sub>O/0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый чистый продукт, объединяли и продукт превращали в свободное основание с помощью смеси DCM/NaHCO<sub>3</sub> с получением 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (15,5 мг; 55%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.10 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.71 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 348,1 (M+H).

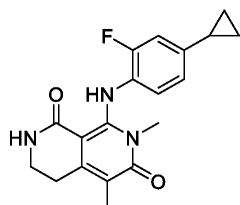
Пример 56



8-((4-Этил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 55, используя 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (полученный в соответствии с примером 51) вместо 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона на стадии 1, с получением 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (6,7 мг; 62%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.72 (t, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.47 (dt, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.61 (q, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.21 (t, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 330,2 (M+H).

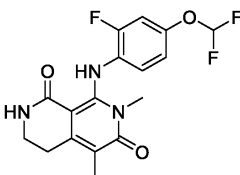
Пример 57



8-((4-Циклопропил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 55, используя 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (полученный в соответствии с примером 52) вместо 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона на стадии 1, с получением 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (2,3 мг; 47%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 6.69 (t, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.47 (dt, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 342,2 (M+H).

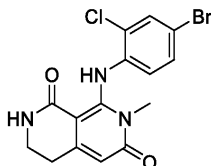
Пример 58



8-((4-(Дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 55, используя 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (полученный в соответствии с примером 53) вместо 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона на стадии 1, с получением 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (9,5 мг; 41%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.47 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.48 (dt, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.11 (s, 3H) м.д.; МС (ХИАД, m/z) составляет 368,1 (M+H).

Пример 59



8-((4-Бром-2-хлорфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

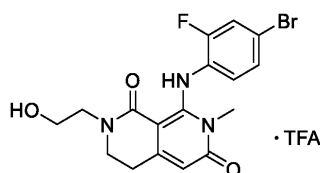
Стадия 1. Получение метил-(Е)-2-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Метил-(Е)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (140 мг; 0,515 ммоль) и 4-бром-2-хлоранилин (108 мг; 0,520 ммоль) растворяли в THF (5,2 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли по каплям LiHMDS (1,0 мл; 1,0М/THF; 1,0 ммоль), затем смесь оставляли нагреваться от  $-78^{\circ}\text{C}$  до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл), затем экстрагировали EtOAc ( $2 \times 5$  мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением метил-(Е)-2-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (145 мг; 64%). МС (ХИАД, m/z) составляет 441,0; 443,0 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-2-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-(Е)-2-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (145 мг; 0,328 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл). Раствор оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали. Неочищенную смесь затем разбавляли DCM (5 мл) и промывали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением метил-2-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки (136 мг; 100%). МС (ХИАД, m/z) составляет 415,2 (M+H).

Стадия 3. Получение 8-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Метил-2-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (136 мг; 0,329 ммоль), (4-метоксифенил)метанамин (47,4 мг; 0,345 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (76,6 мг; 0,362 ммоль) и уксусную кислоту (2,0 мг; 0,033 ммоль) растворяли в DCE (3,3 мл) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагревали до  $60^{\circ}\text{C}$  и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (5 мл) и промывали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением 8-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (104 мг; 63%). МС (ХИАД, m/z) составляет 502,1; 504,1 (M+H).

Стадия 4. Получение 8-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 8-((4-Бром-2-хлорфенил)амино)-2-(4-метоксибензил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (79,1 мг; 0,207 ммоль) растворяли в TFA (3,0 мл) и нагревали до  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$ /0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый чистый продукт, объединяли и продукт превращали в свободное основание с помощью смеси DCM/ $\text{NaHCO}_3$  с получением 8-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (28 мг; 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 6.07 (t, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.85 (t, 2H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 382,0; 384,0 (M+H).

Пример 20



Трифторацетат 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона.

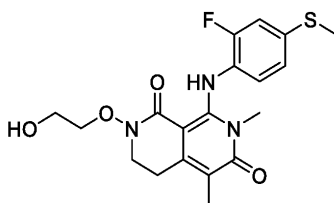
Стадия 1. Получение метил-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-(Е)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (331 мг; 1,22 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли TFA (5,0 мл). Раствор оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем концентрировали. Неочищенную смесь затем разбавляли DCM (10 мл) и промывали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением метил-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки (236 мг; 80%). МС (ХИАД, m/z) составляет 244,1 (M+H).

Стадия 2. Получение 8-хлор-2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Метил-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(2-оксоэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (122 мг; 0,501 ммоль), 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амин (105 мг; 0,601 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (127 мг; 0,601 ммоль) и уксусную кислоту (6,0 мг; 0,10 ммоль) растворяли в DCE (5 мл) и остав-

ляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (10 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/Н<sub>2</sub>O/0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый чистый продукт, объединяли и продукт превращали в свободное основание с помощью смеси DCM/NaHCO<sub>3</sub> с получением 8-хлор-2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (20 мг; 16%). МС (ХИАД, m/z) составляет 257,0 (М+Н).

Стадия 3. Получение трифторацетата 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 4-Бром-2-фторанилин (17,7 мг; 0,093 ммоль) и 8-хлор-2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (20 мг; 0,077 ммоль) растворяли в THF (0,7 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. По каплям добавляли LiHMDS (233 мкл; 1,0 М/THF; 0,233 ммоль), затем смесь оставляли нагреваться от -78°C до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (5 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил/Н<sub>2</sub>O/0,1% TFA). Чистые фракции лиофилизировали с получением трифторацетата 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (10,1 мг; 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.36 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (t, 2H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 410,1; 412,1 (М+Н).

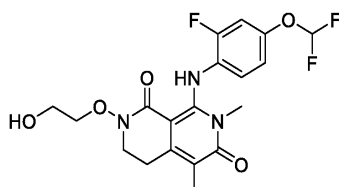
Пример 61



8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 44, используя 2-фтор-4-(метилтио)анилин вместо 4-этил-2-фторанилина на стадии 1, с получением 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (2,1 мг; 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.77 (m, 1), 4.48 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 408,1 (М+Н).

Пример 62



8-((4-(Дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

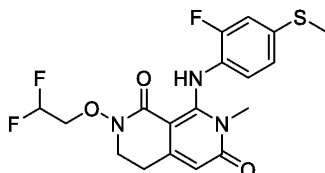
Стадии 1-5. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. Получали в соответствии с примером 41, стадии 1-5, используя 4-(дифторметокси)-2-фторанилин вместо 2-фторанилина на стадии 1, с получением 2-((2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (156 мг; 94%). МС (ХИАД, m/z) составляет 596,1 (М+Н).

Стадия 6. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (156 мг; 0,262 ммоль) в THF (2,5 мл) при 0°C добавляли Pd(Pt-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (13,4 мг; 0,026 ммоль) с последующим добавлением хлорида метилцинка(II) (132 мкл; 0,265 ммоль). Смесь удаляли с ледяной бани и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь распределяли между насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (40 мл) и EtOAc (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали расолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-50% EtOAc/гептан с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (89,9 мг; 71%). МС (ХИАД, m/z) составляет 484,2 (М+Н).

Стадия 7. Получение 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. 2-(2-(трет-Бутокси)этокси)-8-((4-(дифторметокси)-

2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (89,9 мг; 0,186 ммоль) растворяли в АСН (ацетонитрил) (750 мкл) и добавляли фосфорную кислоту (750 мкл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом натрия (25 мл), рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (65,9 мг; 83%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 6.48 (t, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.09 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 428,1 (M+H).

Пример 63



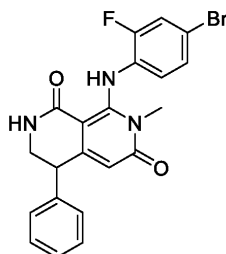
2-(2,2-Дифторэтокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Получали в соответствии с примером 44, стадия 1, используя 2-фтор-4-(метилтио)анилин вместо 4-этил-2-фторанилина, с получением метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,373 г; 69%). МС (ХИАД, m/z) составляет 393,1 (M+H).

Стадия 2. Получение метил-(E)-4-(2-((2,2-дифторэтокси)имино)этил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. Получали в соответствии с примером 6, стадия 5, используя метил-(Z)-4-(2-этоксивинил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат вместо метил-(Z)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата и гидрохлорид О-(2,2-дифторэтил)гидроксиламина вместо гидрохлорида О-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина, с получением метил-(E)-4-(2-((2,2-дифторэтокси)имино)этил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (расчетно 100%). МС (ХИАД, m/z) составляет 444,1 (M+H).

Стадия 3. Получение 2-(2,2-дифторэтокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона. К раствору метил-(E)-4-(2-((2,2-дифторэтокси)имино)этил)-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (36 мг; 0,081 ммоль) в MeOH (0,8 мл) добавляли цианборгидрид натрия (26 мг; 0,406 ммоль) и уксусную кислоту (23 мкл; 0,406 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 72 ч. Смесь разбавляли насыщ. водным NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 5-100% EtOAc/гептан с получением 2-(2,2-дифторэтокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (11,8 мг; 35,2%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.26 (s, 1H), 7.08-6.94 (m, 2H), 6.91-6.76 (m, 1H), 6.51-5.64 (m, 2H), 4.22 (td, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.48 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 414,1 (M+H).

Пример 64



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 2,6-дихлор-4-йодникотиновой кислоты. Раствор 2,6-дихлор-4-йодпиридина (4,0 г; 14,6 ммоль) в THF (30 мл) охлаждали до -78°C. LDA (10,95 мл; 2М; 21,9 ммоль) добавляли по каплям в раствор при -78°C и перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Газообразный CO<sub>2</sub> в избытке барботировали через реакционный раствор в течение 20 мин при -78°C. Реакционную смесь затем выливали на сухой лед (10 г) и гасили водой (30 мл). pH реакционной смеси доводили до значения pH 3-4 с помощью 2н. HCl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2,6-дихлор-4-йодникотиновой кислоты (3,0 г;

64,6%). МС (ХИАД, m/z) составляет 317,9; 319,8 (M+H).

Стадия 2. Получение 2-хлор-4-йод-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты. Раствор NaOH (100 мл; 4M; 236 ммоль) нагревали до 110°C и затем добавляли 2,6-дихлор-4-йодникотиновую кислоту (3,0 г; 9,44 ммоль) одной порцией и перемешивали в течение 8 ч. pH реакционной смеси довели до значения 1 с помощью HCl (6M) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Полученные твердые вещества собирали посредством фильтрации и сушили под вакуумом с получением 2-хлор-4-йод-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (3,0 г; расчетно 100%), которую использовали без дополнительной очистки. МС (ХИАД, m/z) составляет 299,9; 301,9 (M+H).

Стадия 3. Получение метил-2-хлор-4-йод-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. В смесь 2-хлор-4-йод-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (3,0 г; 10,02 ммоль) в DMF (30 мл) одной порцией добавляли MeI (4,27 г; 30,06 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,15 г; 30,06 ммоль) при 25°C. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь вливали в насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 2-100% EtOAc/петролейный эфир с получением метил-2-хлор-4-йод-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (850 мг; 25,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 327,9 (M+H).

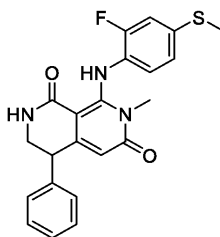
Стадия 4. Получение метил-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(1-фенилвинил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-2-хлор-4-йод-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,2 г; 0,611 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-фенилвинил)-1,3,2-диоксаборолан (0,148 г; 0,641 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 мг; 0,061 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,194 г; 1,83 ммоль) и H<sub>2</sub>O (1 мл). Затем смесь дегазировали 3 раза и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-фенилвинил)-1,3,2-диоксаборолан (37 мг; 0,153 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 мг; 0,061 ммоль). Смесь дегазировали 3 раза и перемешивали при 80°C в течение еще 1,5 часа. Охлажденную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-20% EtOAc/петролейный эфир с получением метил-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(1-фенилвинил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (95 мг; 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.32 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 303,7 (M+H).

Стадия 5. Получение метил-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(1-фенилвинил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору 4-бром-2-фторанилина (56 мг; 0,29 ммоль) в THF (5 мл) добавляли LiHMDS (0,74 мл; 1,0M; 0,74 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C. Затем добавляли раствор метил-2-хлор-1-метил-6-оксо-4-(1-фенилвинил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (90 мг; 0,296 ммоль) в THF (0,5 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-20% EtOAc/петролейный эфир с получением метил-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(1-фенилвинил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (120 мг; 89%). МС (ХИАД, m/z) составляет 459,2 (M+H).

Стадия 6. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2,4-диметоксибензил)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору метил-2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-1-метил-6-оксо-4-(1-фенилвинил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (120 мг; 0,29 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли DMB-NH<sub>2</sub> (43,8 мг; 0,26 ммоль) и AlMe<sub>3</sub> (0,4 мл; 2,0 M, 0,79 ммоль) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-50% EtOAc/петролейный эфир с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2,4-диметоксибензил)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (80,0 мг; 52%). МС (ХИАД, m/z) составляет 594,2 (M+H).

Стадия 7. 8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион. Смесь 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2,4-диметоксибензил)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (80 мг; 0,14 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Охлажденную смесь концентрировали и остаток растворяли в MeOH (5 мл). Добавляли твердый NaHCO<sub>3</sub> (приблизительно 1 г) и смесь перемешивали в течение 15 мин, затем обрабатывали DCM (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условия препаративной ВЭЖХ: колонка: Boston Prime C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% гидроксид аммония об./об.)-ACN; В%: 40%-70%, скорость потока (мл/мин):25). Фракции лиофилизировали с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (5,49 мг; 9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.49 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 6H), 6.93 (t, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.24 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 442,2; 444,1 (M+H).

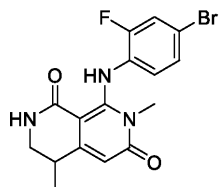
Пример 65



8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 64, используя 2-фтор-4-(метилтио)анилин вместо 4-бром-2-фторанилина на стадии 5, с получением 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (21 мг; 29%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.54 (bs, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (s, 3H) м.д. МС (ХИАД,  $m/z$ ) составляет 410,1 (M+H).

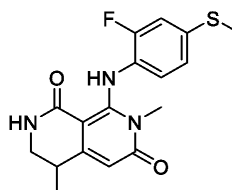
Пример 66



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 64, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-фенилвинил)-1,3,2-диоксаборолана на стадии 4, с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (3 мг; 13%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 1.33 (d, 3H) м.д. МС (ХИАД,  $m/z$ ) составляет 380,0; 382,2 (M+H).

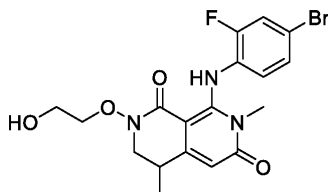
Пример 67



8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Получали в соответствии с примером 64, используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан вместо 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-фенилвинил)-1,3,2-диоксаборолана на стадии 4 и 2-фтор-4-(метилтио)анилин вместо 4-бром-2-фторанилина на стадии 5, с получением 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (3,8 мг; 22%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7.16 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.33 (d, 3H) м.д. МС (ХИАД,  $m/z$ ) составляет 348,1 (M+H).

Пример 68



8-((4-Бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион.

Стадия 1. Получение 1-этоксипроп-1-ина. Безводный  $\text{NH}_3$  (300 мл) конденсировали при  $-70^\circ\text{C}$  в реакционной колбе и добавляли измельченный  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (252 мг; 0,625 ммоль) при медленном перемешивании. Добавляли твердый  $\text{NaNH}_2$  (34,14 г; 0,875 моль) при температуре от  $-60$  до  $-40^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, затем добавляли по каплям 2-хлор-1,1-диэтоксигетан (38,15 г; 0,25 моль) при этой же температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником при  $-30^\circ\text{C}$  в течение 1 ч перед добавлением по каплям  $\text{MeI}$  (177,42 г; 1,25 моль) в течение 30 мин. Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 90 мин при той же температуре, затем осторожно гасили посредством добавления по каплям охлажденного насыщ. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мл) с последующим добавлением  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл)

и дополнительного количества насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до  $15^\circ\text{C}$ . Добавляли воду (50 мл) и органический слой отделяли и промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Объединенные водные растворы экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 мл), а объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали с получением приблизительно 1,3М эфирного раствора 1-этоксипроп-1-ина (100 мл; 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.99 (q, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.32 (t, 3H) м.д.

Стадия 2. Получение (Z)-2-(1-этоксипроп-1-ен-2-ил)бензо[d][1,3,2]диоксаборола. К раствору бензо[d][1,3,2]диоксаборола (1,43 г; 11,89 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли 1-этоксипроп-1-ин (7,7 мл; 1,3М/ $\text{Et}_2\text{O}$ ; 11,89 ммоль) и  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$  (хлорид 1,2-бис(дифенилфосфино)этанникеля(II)) (314 мг; 0,59 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь дегазировали три раза и перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь фильтровали с получением толуольного раствора (Z)-2-(1-этоксипроп-1-ен-2-ил)бензо[d][1,3,2]диоксаборола (1,5 г; 62%), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение метил-(E)-2-хлор-4-(1-этоксипроп-1-ен-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору (Z)-2-(1-этоксипроп-1-ен-2-ил)бензо[d]-[1,3,2]диоксаборола (1,5 г; 7,33 ммоль) в толуоле (50 мл) и THF (30 мл) добавляли метил-2-хлор-4-иод-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (1,2 г; 3,66 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)) (299 мг; 0,37 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,33 г; 10,99 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). Смесь дегазировали 3 раза и перемешивали при  $75^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Охлажденную смесь фильтровали. Фильтрат добавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл) затем промывали водой ( $3 \times 10$  мл) и рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-40%  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир с получением метил-(E)-2-хлор-4-(1-этоксипроп-1-ен-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (650 мг; 62%). МС (ХИАД, m/z) составляет 286,0 (M+H).

Стадия 4. Получение метил-(E/Z)-4-(1-((2-(трет-бутокси)этокси)имино)пропан-2-ил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата. К раствору метил-(E)-2-хлор-4-(1-этоксипроп-1-ен-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (600 мг; 2,1 ммоль) и гидрохлорида O-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина (356 мг; 2,1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли TEA (212 мг; 2,1 ммоль) и  $\text{HCl}$  (1 мл; 4М/диоксан; 4,2 ммоль) Смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и смесь фильтровали и концентрировали с получением метил-(E/Z)-4-(1-((2-(трет-бутокси)этокси)имино)пропан-2-ил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (780 мг; 99,6%), который использовали без дополнительной очистки. МС (ХИАД, m/z) составляет 317,1 (M+H-t-Bu).

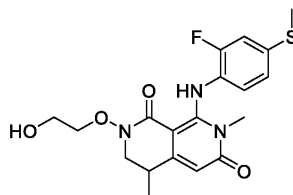
Стадия 5. Получение 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-хлор-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору метил-(E/Z)-4-(1-((2-(трет-бутокси)этокси)имино)пропан-2-ил)-2-хлор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (780 мг; 2,09 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли  $\text{NaCNBH}_3$  (657 мг; 10,46 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (628 мг; 10,46 ммоль). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Добавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и смесь промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью 0-40%  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир с получением 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-хлор-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (200 мг; 28%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.31 (s, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.06-3.05 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 1.15 (s, 9H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 343,1 (M+H).

Стадия 6. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. К раствору 4-бром-2-фторанилина (55 мг; 0,29 ммоль) в THF (8 мл) добавляли по каплям  $\text{LiHMDS}$  (0,73 мл; 1М; 0,73 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем добавляли по каплям раствор 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-хлор-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (100 мг; 0,29 ммоль) в THF (2 мл) и продолжали перемешивание при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь обрабатывали насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (144,8 мг; 100%), который использовали без дополнительной очистки. МС (ХИАД, m/z) составляет 496,2 (M+H).

Стадия 7. Получение 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Смесь 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-(трет-бутокси)этокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (144,8 мг; 0,292 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь концентрировали, растворяли в  $\text{MeOH}$  (10 мл) и обрабатывали твердым  $\text{NaHCO}_3$  (73 мг; 0,876 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли DCM (50 мл). Смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условия препаративной ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge 150 $\times$ 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN; В%: 24%-64%, скорость потока (мл/мин):25). Чистые фракции лиофилизировали с получением 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (34,8 мг; 27%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  7.38 (d, 1H), 7.26

(d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.09-3.08 (m, 1H), 1.29 (d, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 440,1 (M+H).

Пример 69



8-((2-Фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион.

Получали в соответствии с примером 68, используя 2-фтор-4-(метилтио)анилин вместо 4-бром-2-фторанилина на стадии 6, с получением 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона (27,5 мг; 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.40 (d, 3H) м.д. МС (ХИАД, m/z) составляет 408,2 (M+H).

Пример 70.

Получение безводного кристаллического 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 1.

Фосфорную кислоту (37,4 г; 25,8 мл; 14,8М; 50 экв., 382 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(2-(трет-бутокси)этокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, который может быть получен в соответствии с любым из раскрытых здесь способов (3,43 г; 1 экв., 7,63 ммоль) в ацетонитриле (ACN) на воздухе. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 15 мин после чего анализ посредством ЖХ-МС показал завершение взаимодействия. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (382 мл; 1М; 382 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением ярко-желтой пены. Неочищенный остаток очищали на картридже с 80 г диоксида кремния, элюируя сначала градиентом от 0% до 15% метанола в дихлорметане (DCM), затем увеличивали до 20% метанола в DCM с получением продукта в виде ярко-желтой пены (2,17 г). Его растворяли в DCM (50 мл), обрабатывали активированным углем Norit CA1 (600 мг) и перемешивали в течение 15 мин. Смесь фильтровали через бумагу GF (стекловолокно) и остаток концентрировали с получением ярко-желтой пены. Эту процедуру повторяли с использованием активированного угля Darco G-60 с получением продукта в виде бледно-розовой пены. Это вещество обрабатывали 2-пропанолом (20 мл) и добавляли DCM (5 мл) до полного растворения. Смесь концентрировали, при этом начинали образовываться твердые вещества, но вещество превращалось в масло после полного концентрирования. Остаток обрабатывали 2-пропанолом (10 мл) и нагревали до 40°C, после чего выпадал густой осадок. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодным 2-пропанолом (5 мл) для облегчения перемешивания. Смесь затем фильтровали и использовали 15 мл холодного 2-пропанола для ополаскивания и промывки с получением кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 1 (1,61 г; 4,09 ммоль; 53,6%) в виде желтоватого твердого вещества после сушки под вакуумом. На фиг. 1 представлена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 1, полученного в соответствии с данным способом, и где анализ с помощью ДРЛП проводили при использовании инструментальных методов, описанных в примере 77.

Пример 71.

Получение затравочных кристаллов кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 2.

Стадия 1. Метил-4-бром-2-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропирин-3-карбоксилат (полученный в соответствии с любым из описанных здесь способов) (1,0 экв.; 7,5 кг), XPhos (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил) (0,075 экв.) и MeTHF (метилтетрагидрофуран) (10 объемов) добавляли в реактор и реакционную смесь дегазировали. Ацетат Pd(II) (0,015 экв.) загружали в реактор и реакционную смесь дегазировали. (Z)-2-(2-Этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,8 экв.) и распыляемый 45% (масс.) раствор КОН (4 экв.) загружали в реактор. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч перед добавлением дополнительного количества (Z)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,3 экв.) и продолжали нагревание в течение еще одного часа. Реакционную смесь промывали водой (2 объема) с последующей промывкой 1М уксусной кислотой (2 экв.), затем перемешивали с SiliaMetS® Thiol (SiliCycle Inc., Quebec City, Quebec, Canada) (0,3 г/г) при 50°C в течение 18 ч перед фильтрацией. Осадок на фильтре промывали MeTHF (5 объемов). Органический слой концентрировали до 3 объемов, отбирали небольшую порцию и охлаждали для обра-



зования затравочных кристаллов. Затравочные кристаллы загружали обратно в реактор и оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 50°C перед медленным охлаждением до 30°C. Затем смесь MeTHF/гептан 1:4 (5 объемов) медленно загружали в реактор и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем медленно охлаждали до 10°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч перед фильтрацией. Осадок на фильтре промывали смесью MeTHF/гептан 1:1 (5 объемов). Твердые вещества затем сушили в вакуумной печи с получением метил-4-[(Z)-2-этоксиэтил]-2-[2-фтор-4-(метилсульфанил)анилино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата.

Стадия 2. Метил-4-[(Z)-2-этоксиэтил]-2-[2-фтор-4-(метилсульфанил)анилино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5,0 г; 12,5 ммоль) объединяли с 2-метилтетрагидрофураном (20 объемов) и гидрохлоридом O-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина (1,3 экв.; 16,3 ммоль) и нагревали до приблизительно 75°C. Полученную смесь охлаждали до 20°C. Добавляли комплекс боран-пиридин (2,0 экв.; 25,0 ммоль), а также HCl в циклопентил-метиловом эфире (CPME) (3M; 1,3 экв.; 16,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 45 мин, затем нагревали до 60°C. После перемешивания в течение ночи смесь охлаждали до 20°C и гасили с помощью HCl (1M; 30 мл). В это время наблюдали образование пузырьков газа и экзотермический эффект. После того как выделение газа было по-видимому завершено (приблизительно 5 минут), органический слой отделяли, промывали водой (8 объемов) и концентрировали до приблизительно 6 объемов посредством перегонки при пониженном давлении. В это время добавляли фосфорную кислоту (14,6M; 15 экв.; 187 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C. После перемешивания в течение ночи смесь охлаждали до 20°C и разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (7 объемов). Медленно добавляли раствор гидроксида калия (11,5M; 20 экв.). После перемешивания в течение приблизительно 10 мин слои оставляли для разделения. Органическую фазу промывали водой (10 объемов) перед концентрированием до приблизительно 5 объемов с помощью перегонки при пониженном давлении с получением раствора 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона в 2-метилтетрагидрофуране. Циклопентил-метиловый эфир (2 объема) нагревали до приблизительно 40°C перед добавлением раствора 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона. Смесь перемешивали в течение 1 ч. В это время осаждалось твердое вещество. Растворитель заменяли на CPME (приблизительно 8 объемов) путем перегонки при пониженном давлении и полученную суспензию перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Полученное твердое вещество собирали и сушили при 45°C под вакуумом с получением кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 2. Кристаллическая форма была подтверждена посредством анализа с помощью ДРЛП при использовании инструментальных методов, описанных в примере 77.

Пример 72.

Получение кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 2.

Метил-4-[(Z)-2-этоксиэтил]-2-[2-фтор-4-(метилсульфанил)анилино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат, полученный как описано в примере 71, стадия 1 (2,0 г; 5,0 ммоль), объединяли с 2-метилтетрагидрофураном (20 объемов) и нагревали до приблизительно 75°C. В смесь добавляли гидрохлорид O-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина (1,3 экв.; 6,50 ммоль) и полученную смесь охлаждали до 20°C. Добавляли комплекс боран-пиридин (2,0 экв.; 10,0 ммоль), а также HCl в циклопентил-метиловом эфире (CPME) (3M; 1,3 экв.; 6,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C. После перемешивания в течение ночи смесь охлаждали до 20°C, гасили с помощью HCl (1M; 12 мл). В это время наблюдали образование пузырьков газа и экзотермический эффект. После того как выделение газа было по-видимому завершено (приблизительно 5 мин), органический слой отделяли, промывали водой (8 объемов) и концентрировали до приблизительно 6 объемов посредством перегонки при пониженном давлении. В это время добавляли фосфорную кислоту (14,6M; 15 экв.; 75,0 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C. После перемешивания в течение ночи смесь охлаждали до 20°C и разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (7 объемов). Медленно добавляли раствор гидроксида калия (11,5M; 20 экв.). После перемешивания в течение приблизительно 10 мин слои оставляли для разделения. Органическую фазу промывали водой (10 мл) перед концентрированием до приблизительно 5 объемов с помощью перегонки при пониженном давлении. Смесь затем нагревали до 50°C и добавляли циклопентил-метиловый эфир (2 объема). В это время добавляли затравочные кристаллы кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 2, (полученного как описано в примере 71) и полученную суспензию охлаждали до 30°C. Растворитель заменяли на циклопентил-метиловый эфир (приблизительно 9 объемов) путем перегонки при пониженном давлении и полученную суспензию перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 20°C и перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали и промывали циклопентил-метиловым эфиром (4 объемов) и сушили при 45°C под вакуумом с получением кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 2. На фиг. 2 представлена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидрокси-

этокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 2, полученного в соответствии с данным способом, и где анализ с помощью ДРЛП проводили при использовании инструментальных методов, описанных в примере 77.

Пример 73.

Получение затравочных кристаллов кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3.

В реактор загружали 2-метилтетрагидрофуран (20 объемов), метил-4-[(Z)-2-этоксиэтилен]-2-[2-фтор-4-(метилсульфанил)анилино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат, полученный как описано в примере 71, стадия 1 (5,0 кг; лимитирующий реагент, все последующие загрузки рассчитывали исходя из этого количества), и гидрохлорид О-(2-(трет-бутокси)этил)гидроксиламина (2,89 кг). Полученную смесь нагревали до 70°C. После завершения взаимодействия смесь охлаждали до 20°C и добавляли комплекс боран-пиридин (8М; 3,3 л) и HCl в CPME (3М; 5,95 л). Смесь перемешивали при 20°C. После завершения восстановления смесь нагревали до 65°C до завершения циклизации. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, гасили с помощью 1М HCl (6 объемов) и промывали водой (8 объемов). Органический слой концентрировали до приблизительно 7 объемов. Загружали фосфорную кислоту (13,1 л) и полученную смесь нагревали до 60°C до завершения снятия защиты. Реакционную смесь гасили 45% (масс.) водным гидроксидом калия (22,8 л), растворенным в воде (7 объемов), и затем промывали водой (10 объемов). Органическую фазу затем фильтровали через неспециализированный фильтр. При температуре реакционной смеси 45°C органический слой концентрировали до приблизительно 5 объемов, а содержание воды измеряли с помощью метода Карла Фишера (КФ) и доводили до 5%. Приблизительно 5% реакционной смеси отбирали и охлаждали до 20°C с получением суспензии, которую загружали обратно в реактор для затравки основной массы. После перемешивания при 45°C в течение трех часов растворитель заменяли на CPME (приблизительно 8 объемов) с остаточным содержанием 2-МеТНФ 5-10% и КФ по меньшей мере 0,5%. Реакционную смесь затем охлаждали до 15°C в течение 3 ч и гранулировали в течение 8 ч. Твердые вещества собирали и промывали CPME (4 объема). Твердые вещества сушили под вакуумом для удаления остаточного растворителя. В процессе сушки твердую форму обезвоживали до кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 2. Полученный кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, форма 2, затем регидратировали в печи (без вакуума) при 25-40°C с использованием поддонов с водой. То, что конечные твердые вещества были регидратированы с получением кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, устанавливали на основании метода КФ и анализа ДРЛП, где анализ с помощью ДРЛП проводили при использовании инструментальных методов, описанных в примере 77.

Пример 74.

Получение кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, посредством кристаллизации с помощью затравок.

В реактор загружали 2-МеТНФ (6 объемов; 19 л) и воду (0,27 объемов; 0,87 л). Добавляли аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, полученный в соответствии с примером 6, способ А или Б, (3,22 кг) и смесь нагревали до 65°C. За это время твердое вещество растворилось и был получен раствор. Смесь охлаждали до 45°C и добавляли затравочные кристаллы кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, которые были получены согласно Примеру 73. Смесь перемешивали в течение приблизительно 2 ч перед медленной загрузкой гептана (4 объема) в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 15°C в течение 4 ч и перемешивали в течение по меньшей мере 2 ч. Твердые вещества затем собирали и промывали смесью 50:50 гептан/2-МеТНФ (4 объема; 13 л). Твердые вещества сушили под вакуумом для удаления остаточного растворителя. В процессе сушки твердую форму обезвоживали до кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона, форма 2.

Полученный кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-дион, форма 2, затем регидратировали в печи (без вакуума) при 25-40°C с использованием поддонов с водой. После пребывания в печи в течение 8-24 ч твердое вещество было регидратировано с получением кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-дион, форма 3, по данным метода КФ и анализа ДРЛП.

Пример 75.

Альтернативное получение кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3.

Аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион, полученный в соответствии с примером 6, способ А или Б, (404,88 мг)

объединяли с 2-пропанолом (1,50 мл; 3,7 объема) при перемешивании магнитной мешалкой. Смесь нагревали до 60°C. За это время смесь становилась гомогенной темно-красной, и все твердые вещества растворялись. Добавляли воду (2,5 мл; 6,2 объема) и смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. За это время твердое вещество осаждалось, смесь становилась достаточно густой. В это время добавляли мешалку большего размера. Отбирали аликвоту для анализа с помощью ДРЛП и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи, твердые вещества собирали и промывали смесью 2-пропанол:вода 9:1 (2×1,00 мл). Сушили в предварительно разогретой печи при 50°C с сосудом, содержащим воду, в течение 3 ч с последующей выдержкой в течение ночи без крышки на лабораторном столе (371 мг; извлечение 91%). С помощью анализа ДРЛП было определено, что выделенное вещество представляет собой кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3. На фиг. 3 представлена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, полученного в соответствии с данным способом, и где анализ с помощью ДРЛП проводили при использовании инструментальных методов, описанных в примере 77.

Пример 76.

Анализ влагопоглощения кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3.

Исследования сорбции и десорбции воды проводили на автоматизированном анализаторе сорбции паров (TA Instruments Q5000 SA). Микровесы калибровали с использованием стандартного разновеса массой 100 мг. Датчик относительной влажности был откалиброван при 5,0; 11,3; 32,8; 52,8; 75,3 и 84,3% относительной влажности (25°C) с использованием насыщенных растворов соли. Приблизительно 10-20 мг кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3, помещали в кварцевый держатель образцов и сушили при относительной влажности (RH) не более 3% при температуре 25°C. Затем относительную влажность постепенно повышали от 0 до 40% с шагом 5% с последующим снижением до конечного уровня 0% с шагом 5%. Для всех уровней использовали максимальное время установления равновесия 120 мин. Прирост массы на каждом уровне % относительной влажности рассчитывали исходя из массы после исходного уровня сушки при 0% относительной влажности. Изменение массы образца не использовали для оценки равновесия, и вместо этого все уровни были запрограммированы на 120 мин. После завершения сбора данных анализ данных проводили с использованием имеющегося в продаже универсального программного обеспечения для анализа TA и Microsoft Excel.

На фиг. 5 представлена изотерма сорбции кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 3.

Как показано на фиг. 5, кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона, форма 3, дегидратируется до кристаллического безводного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона, форма 2, при относительной влажности 15% и температуре 25°C, как подтверждено с помощью анализа ДРЛП. Кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-дион, форма 2, регидратируется до кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона, форма 3, при относительной влажности 25% и температуре 25°C, как подтверждено с помощью анализа ДРЛП. Исходя из этого анализа кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-дион, форма 2, стабилен при относительной влажности ниже 10% и температуре 25°C, а кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-дион, форма 3, стабилен при относительной влажности выше 30% и температуре 25°C.

Пример 77.

Общие методики анализа твердых форм с помощью ДРЛП.

Инструментальные методы.

Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке безводного кристаллического 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 1, безводного кристаллического 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6-(2Н,7Н)-диона, форма 2, и аморфного 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона, форма 4, проводили при использовании дифрактометра Rigaku MiniFlex 6G, оснащенного источником Cu-излучения. Образец готовили с использованием низкофононой кремниевой кюветы (ячейка 2 мм×0,5 мм) Дифрагированное излучение регистрировали с помощью детектора D/teX Ultra2. Напряжение и силу тока рентгеновской трубки устанавливали на 40 кВ и 15 мА, соответственно. Данные собирали на гониометре Mini-

флекс при длине волны Cu от 3,0 до 45,0° 2-тета, используя шаг 0,02° и скорость сканирования 2,00°/минута. Рамку входной щели устанавливали на 1,25°, а ограничивающую расхождение щель устанавливали на 10 мм. Во время сбора данных образец вращали со скоростью 10 об/мин. Данные экспортировали в файл \*.txt с использованием программного обеспечения SmartLab Studio II компании Rigaku и анализировали с помощью программного обеспечения DIFFRACTplus EVA. Как показано в примере 76, безводная Форма 2 регидратируется до моногидрата Формы 3 при относительной влажности 25% и температуре 25°C. Поэтому анализ безводной Формы 2 с помощью метода ДРЛП проводили при температуре приблизительно 25°C и относительной влажности ниже 10%.

Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллического моногидрата 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона, форма 3, проводили при использовании дифрактометра Bruker AXS D8 Endeavor, оснащенного источником Cu-излучения. Щель расходимости была установлена на непрерывное освещение 10 мм. Дифрагированное излучение регистрировали с помощью детектора PSD-Lynx Eye, при этом угол открытия PSD (позиционно чувствительного) детектора устанавливали на 4,11 градуса. Напряжение и силу тока рентгеновской трубки устанавливали на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Сбор данных проводили при длине волны Cu ( $\text{CuK}\alpha$  составляет 1,5418 Å) в гониометре тета-тета от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета. Использовали шаг 0,02 градуса и временной шаг 0,3 с. Антирассеивающий экран устанавливали на фиксированное расстояние 1,5 мм. В процессе сбора данных образцы поворачивали. Образцы готовили путем помещения их в низкофоновую кремниевую кювету и вращения во время сбора данных. Сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, а анализ проводили с помощью программного обеспечения EVA DIFFRACTplus. Файл данных ДРЛП перед поиском пиков не обрабатывали. С помощью алгоритма поиска пиков, реализованного в программе EVA, отобранные пики с пороговым значением 1 использовали для предварительного распределения пиков. Для обеспечения достоверности проводили ручную корректировку; визуально проверяли выходные данные автоматических распределений, и положения пиков корректировали в соответствии с максимумом пика. Обычно выбирали пики с относительной интенсивностью не менее 3%. Как правило, пики, которые не являлись разрешенными или соответствовали шуму, не выбирали. Типичная погрешность, связанная с положением пика в ДРЛП, указанная в USP, составляет до  $\pm 0,2^\circ$  угла 2-тета (USP-941). Как видно из Примера 76, моногидрат Формы 3 дегидратируется до безводной Формы 2 при относительной влажности 15% и температуре 25°C. Соответственно, анализ с помощью ДРЛП моногидрата Формы 3 проводили при температуре приблизительно 25°C и относительной влажности выше 30%.

Параметры поиска пиков ДРЛП.

С помощью алгоритма поиска пиков, реализованного в программе EVA, отобранные пики с пороговым значением 1 использовали для предварительного распределения пиков. Для обеспечения достоверности проводили ручную корректировку; визуально проверяли выходные данные автоматических распределений, и положения пиков корректировали в соответствии с максимумом пика. Обычно выбирали пики с относительной интенсивностью не менее 3%. Как правило, пики, которые не являлись разрешенными или соответствовали шуму, не выбирали. Типичная погрешность, связанная с положением пика в ДРЛП, указанная в USP, составляет до  $\pm 0,2^\circ$  угла 2-тета (USP-941).

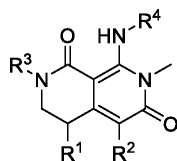
Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в настоящее изобретение могут быть внесены различные модификации и изменения без отклонения от объема или сущности изобретения. Другие воплощения изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения описания и практики осуществления настоящего изобретения, раскрытых здесь. Предполагается, что описание и примеры рассматриваются только как иллюстративные, при этом истинный объем и сущность изобретения указаны в прилагаемой формуле изобретения.

Все ссылки, цитированные здесь, включая патенты, патентные заявки, статьи, руководства и тому подобное, а также ссылки, цитированные в них, в той степени, в которой они ранее не являлись таковыми, включены здесь посредством ссылки во всей своей полноте. В случае, если один или более чем один из включенных литературных и подобных материалов отличается от настоящего изобретения или противоречит ему, включая определенные термины, использование терминов, описанные методы и тому подобное, но не ограничиваясь ими, данное изобретение имеет преимущество.

Посредством ссылки во всей полноте для всех целей в данное описание включено содержание предварительной заявки на патент США № 63/168456, поданной 31 марта 2021 года, и предварительной заявки на патент США № 63/309346, поданной 11 февраля 2022 года.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой H, Вг, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил или фенил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген или СН<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил или (С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил)С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-; и

R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкила и С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-С(=О)-.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой H.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой H.

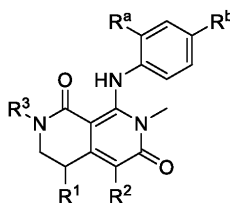
4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой СН<sub>3</sub>-.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкила и С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-С(=О)-.

7. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио.

## 8. Соединение по п.1 формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой H, Вг, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил или фенил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген или СН<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил или (С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил)С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-; и

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбраны из галогена, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкила и С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-С(=О)-.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>a</sup> представляет собой галоген.

10. Соединение по п.8 или 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>b</sup> представляет собой галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилтио или фторС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси.

11. Соединение по п.1, выбранное из

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-циклопропил-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диола;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(циклопропилметокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диола;

8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-этокси-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диола;  
2-циклопропил-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диола;

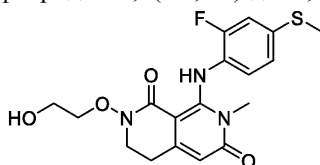
2-циклопропил-8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диола;

8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-



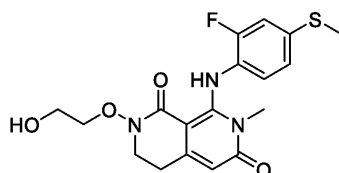
- 1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5-йод-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 5-бром-8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 4-бром-8-((2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-йод-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-пропилфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-этил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-(дифторметокси)-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-5,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 2-(2,2-дифторэтокси)-8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-7-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-4,7-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-диона;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, представляющее собой 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, представляющее собой 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2H,7H)-дион, имеющее структуру



14. Соединение по п.12, представляющее собой кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (форма 1), имеющий картину ДРЛП (дифракция рентгеновских лучей на порошке), измеренную с использованием длины волны излучения меди, содержащую пики при 5,0; 8,7; 9,3; 10,8; 14,5; 15,3; 18,8 и 20,5 градусах 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

15. Соединение по п.12, представляющее собой кристаллический безводный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (форма 2), имеющий картину ДРЛП, измеренную с использованием длины волны излучения меди, содержащую пики при 7,1; 9,4; 12,4; 12,8; 14,3; 15,6; 16,4; 17,4; 18,5; 18,9; 19,5; 19,9; 21,1; 21,4; 23,2; 23,7; 24,8; 25,6; 27,6; 30,3; 33,2; 33,5 и 37,5 градусах 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

16. Соединение по п.12, представляющее собой кристаллический моногидрат 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-диона (форма 3), имеющий картину ДРЛП, измеренную с использованием длины волны излучения меди, содержащую пики при 13,7; 18,0 и 18,3 градусах 2-тета  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

17. Соединение по п.12, представляющее собой аморфный 8-((2-фтор-4-(метилтио)фенил)амино)-2-(2-гидроксиэтокси)-7-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1,6(2Н,7Н)-дион (форма 4).

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

19. Способ лечения МЕК (киназа митоген-активируемой протеинкиназы (МАРКК)) ассоциированной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ по п.19, где опухоль имеет мутацию BRAF V600, выбранную из V600E, V600K, V600D, V600R и V600S.

21. Способ по п.19 или 20, где опухоль представляет собой опухоль ЦНС.

22. Способ по любому из пп.19-21, дополнительно включающий применение одного или более чем одного дополнительного вида противоопухолевой терапии.

23. Способ по п.22, где дополнительный вид противоопухолевой терапии выбран из одного или более чем одного противоопухолевого агента.

24. Способ по п.23, где противоопухолевый агент представляет собой ингибитор BRAF, выбранный из

энкорафениба;

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида;

N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил} пропан-1-сульфонамида;

N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)пропан-1-сульфонамида;

N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}-3-фторпропан-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида,

(R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида; и

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида;

или их фармацевтически приемлемой соли.

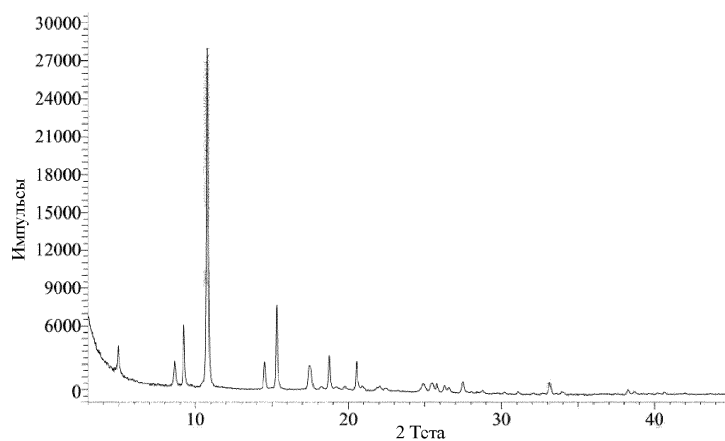


25. Способ по любому из пп.19-24, где субъект представляет собой человека.

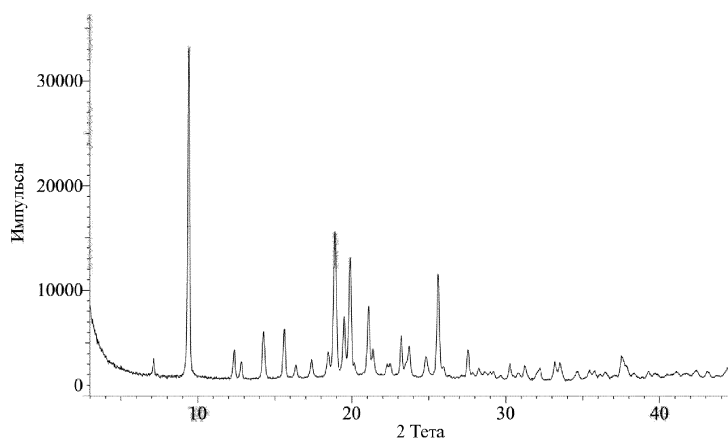
26. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства.

27. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения МЕК-ассоциированной опухоли.

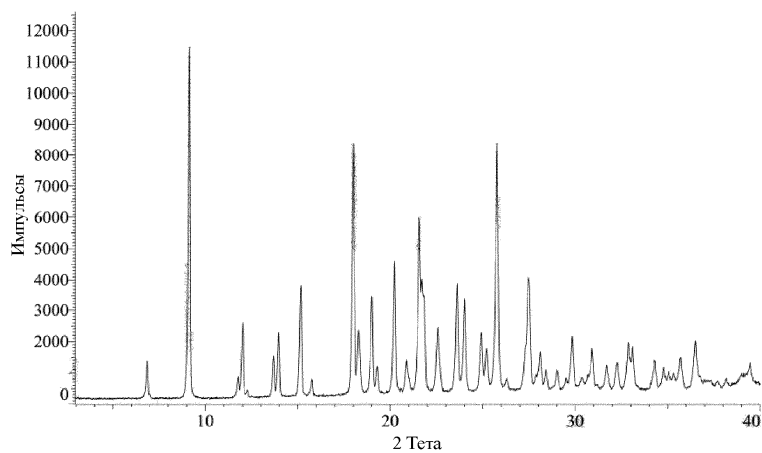
28. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения МЕК-ассоциированной опухоли у субъекта.



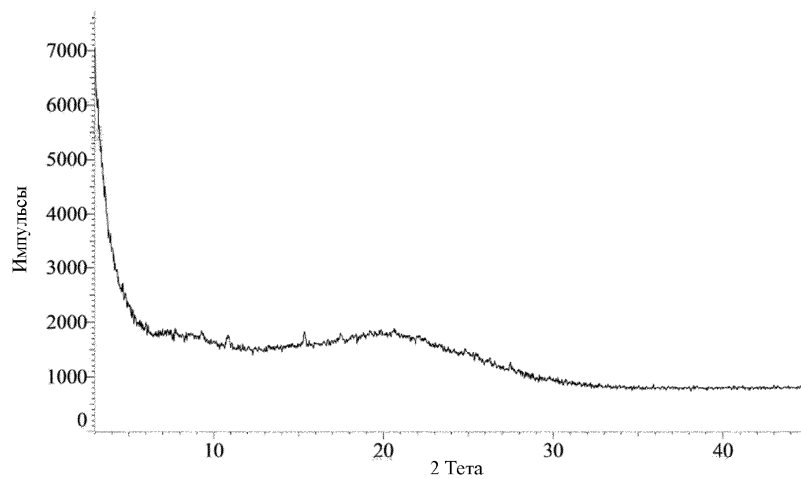
Фиг. 1



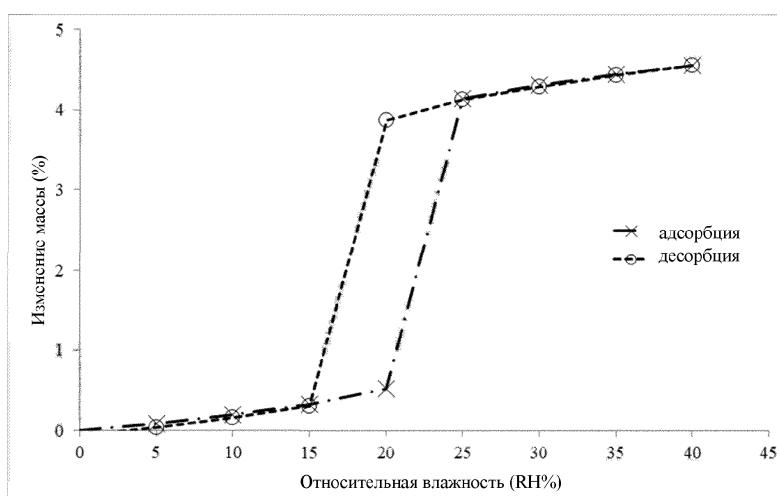
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

