

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046758

(13) B9

(12) **ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле

(48) Дата публикации исправления
2024.05.17, Бюллетень №5'2024

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.18

(21) Номер заявки
202293158

(22) Дата подачи заявки
2021.06.04

(51) Int. Cl. C07D 239/90 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ 4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИНОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ BRAF-
АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАССТРОЙСТВ**

(31) 63/036,522; 63/116,204; 63/175,655

(32) 2020.06.09; 2020.11.20; 2021.04.16

(33) US

(43) 2023.02.27

(86) PCT/IB2021/054919

(87) WO 2021/250521 2021.12.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Беттендорф Танна Мари, Дёрнер
Барбур Патрик Майкл, Кан Дин
Расселл, Келлам Алекс Эндрю, Лаирд
Эллен Рут, Морено Дэвид Остин, Рэн
Ли (US)

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

(56) WO-A1-2012118492
WO-A1-2020261156

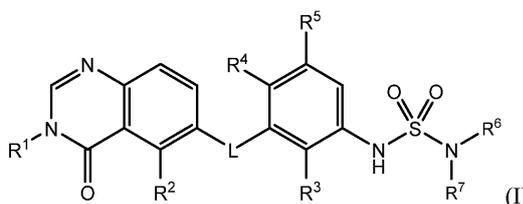
B9

046758

046758

B9

(57) Предложено соединение формулы (I), где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и L являются такими, как определено в описании, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения BRAF-ассоциированных заболеваний и расстройств, включая BRAF-ассоциированные опухоли.



Перекрестная ссылка на родственные заявки

Эта заявка имеет преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/036522, поданной 9 июня 2020 года, и предварительной заявки на патент США № 63/116204, поданной 20 ноября 2020 года, и предварительной заявки на патент США № 63/175655, поданной 16 апреля 2021 года, содержание каждой из которых включено в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым хиназолиновым соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам применения таких соединений, солей и композиций для лечения аномального роста клеток, включая рак, у субъекта.

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение относится к хиназолинам для лечения BRAF-ассоциированных заболеваний и расстройств, включая BRAF-ассоциированные опухоли, в том числе злокачественные и доброкачественные BRAF-ассоциированные опухоли ЦНС и злокачественные экстракраниальные BRAF-ассоциированные опухоли.

Белок BRAF (серин/треониновая протеинкиназа B-raf), член семейства RAF серин/треониновых киназ, участвует в каскаде пути Ras-Raf-MEK-регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK) или сигнальном пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK)/ERK, который воздействует на деление и дифференцировку клеток. Мутации в гене BRAF могут приводить к неконтролируемому росту и последующему образованию опухоли. При раке было идентифицировано свыше 100 уникальных мутаций в гене BRAF (Cerami, E., et al., *Cancer Discov.* 2012, 2, 401-404). Эти мутации приводят к активации ERK с помощью различных функциональных механизмов, и они были сгруппированы в три класса, два из которых называют мутациями I класса и II класса на основании их зависимости от димеризации и активации с помощью RAS для активности; эти свойства определяют их чувствительность к ингибиторам RAF (Yao, A., et al., *Cancer Cell* 2015, 28, 370-383).

Активирующие мутации в гене BRAF I класса, такие как V600E и/или V600K, были обнаружены при таких типах рака человека, как меланома, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, почечно-клеточный рак и их метастатические формы рака, и первичные опухоли головного мозга. Мутации I класса, такие как мутанты BRAF V600, передают сигнал как независимые от RAS активные мономеры.

Мутации BRAF II класса включают мутации, отличные от V600, которые активируют MEK посредством димеризации, но без необходимости в RAS (Yao, A., et al., *Cancer Cell* 2015, 28, 370-383). Эти мутации II класса подвергаются конститутивной, независимой от RAS димеризации, что приводит к повышенной активации ERK с низкой активностью RAS из-за отрицательной обратной связи. Распространенные точечные мутации II класса включают G469A/V/R, K601E/N/T и L597Q/V. Мутанты, отличные от V600, устойчивы к ингибиторам BRAF I класса, таким как вемурафениб. Мутанты BRAF, отличные от V600, также были обнаружены при многих видах рака и более распространены, чем мутации V600, в определенных типах опухолей. Мутации BRAF, отличные от V600, обнаружены в 5-16% меланом, а также во множестве других типов опухолей (Siroy AE, et al., *J Invest Dermatol.* 2015; 135:508-515; Dahlman KB, et al. *Cancer Discov.* 2012;2:791-797). Приблизительно 50-80% мутаций BRAF при немелкоклеточном раке легкого и 22-30% при колоректальном раке кодируют мутации, отличные от V600. (Jones JC, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2624-2630; Paik PK, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2046-2051). Мутации BRAF II класса, такие как G469A, G469R, G469V, K601E, K601N, K601T, L597Q и L597V, были идентифицированы в глиомах (Schreck, K.C. et al., *Cancers* (2019) 11:1262) и других опухолях, таких как рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак предстательной железы, аденоидно-кистозная карцинома, рак аппендикса, рак тонкой кишки, плоскоклеточный рак головы и шеи и ангиосаркома (Sullivan, R.J., *Cancer Discov.*, 1 февраля 2018 г. (8) (2) 184-195). Мутации BRAF II класса также были идентифицированы при метастатических формах рака (Dagogo-Jack, I., *Clin Cancer Res.*, сентябрь 2018 г.; Schirripa, M., *Clin Cancer Res.*, май 2019 г; Menzer, C, *J. Clin Oncol*, 2019, 37(33):3142-3151).

Кроме того, делеции внутри рамки считывания BRAF могут функционировать как мутации II класса. Например, у пациентов, получавших лечение ингибиторами BRAF V600, наблюдали приобретенную резистентность. Механизмы приобретенной резистентности включают альтернативный сплайсинг. Сплайс-варианты BRAF кодируют активную киназу, но не имеют интактного домена связывания RAS. Было обнаружено, что клетки, устойчивые к вемурафенибу, экспрессируют варианты формы BRAF V600E, в которых отсутствуют экзоны, включающие RAS-связывающий домен, в частности, лишённые экзонов 4-10, экзонов 4-8, экзонов 2-8 или экзонов 2-10 (Poulikakos, P.I. et al., *Nature*, 480(7377):387-390).

В настоящее время не существует эффективных видов таргетной терапии для пациентов с изменениями BRAF, отличными от V600, или мутациями резистентности к ингибиторам BRAF.

Хотя некоторые ингибиторы мутаций BRAF V600 вызывают экстракраниальные ответные реакции высокого уровня, рак все еще может развиваться метастазами в головном мозге во время или после терапии ингибиторами BRAF (Oliva I.C.G, et al., *Annals of Oncology*, 29: 1509-1520 (2018)). По оценкам, у 20%

всех субъектов, имеющих рак, будут развиваться метастазы в головном мозге, причем в большинстве случаев метастазы головного мозга возникают у субъектов с меланомой, колоректальным раком, раком легкого и почечно-клеточным раком (Achrol A.S., et al., *Nature Reviews* (2019), 5:5, pp 1-26). Хотя это наиболее вероятные виды, которые могут делать это, любой вид рака может распространиться в головной мозг. Развитие метастазов в головном мозге по-прежнему вносит существенный вклад в общую смертность от рака у субъектов, имеющих рак в прогрессирующей стадии, поскольку прогноз остается плохим, несмотря на комбинированные виды лечения и достижения в системной терапии, которая включает комбинации хирургии, лучевой терапии, химиотерапии, иммунотерапии и/или таргетной терапии.

BRAF также была идентифицирована как потенциальная мишень для лечения первичных опухолей головного мозга. О преобладании мутации BRAF-V600E в первичных опухолях головного мозга сообщили Schindler et al. (*Acta Neuropathol* 121(3):397-405, 2011), исходя из результатов анализа 1320 опухолей центральной нервной системы (ЦНС), и Behling et al. (*Diagn Pathol* 11(1):55, 2016), которые проанализировали 969 опухолей ЦНС в педиатрической и взрослой популяциях. Эти исследования в сочетании с другими свидетельствуют о наличии мутаций BRAF-V600E при различных видах рака, включая папиллярные краниофарингиомы, плеоморфные ксантоастроцитомы (PXAs), ганглиоглиомы, астробластомы и другие (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).

Также были описаны виды рака, включая метастатические формы рака, содержащие слитые белки BRAF (J.S. Ross, et al., *Int. J. Cancer*: 138, 881-890 (2016)).

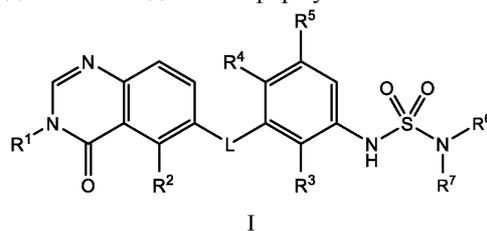
Гематоэнцефалические барьеры включают эндотелий церебральных микрососудов, образующий гематоэнцефалический барьер (BBB), и эпителий сосудистых сплетений, образующий гематоликворный барьер (BCSFB). Гематоэнцефалический барьер (BBB) является высокоселективным физическим, транспортным и метаболическим барьером, который отделяет ЦНС от крови. BBB может препятствовать поступлению некоторых лекарственных средств в ткань головного мозга и является ограничивающим фактором в доставке многих периферически вводимых агентов в ЦНС. Многие лекарственные средства, которые обычно применяют для лечения рака, неспособны проходить через BBB. Это означает, что лекарственные средства неспособны проникать в головной мозг и, следовательно, не могут эффективно уничтожать раковые клетки в головном мозге. Современные методы лечения субъектов с опухолями головного мозга включают хирургическую резекцию, лучевую терапию и/или химиотерапию такими агентами, как темозоломид и/или бевацизумаб. Однако лечение рака головного мозга хирургическим путем не всегда возможно или желательно; например, опухоль может быть недоступна, или субъект неспособен выдержать травмирующее воздействие нейрохирургии. Кроме того, известно, что лучевая терапия и лечение цитотоксическими агентами имеют нежелательные побочные эффекты. Например, появляется все больше доказательств того, что применение темозоломида может само по себе вызывать мутации и ухудшать прогноз у значительной доли субъектов (B.E. Johnson et al., *Science* 343: 189-193 (2014)), а инструкция по применению бевацизумаба содержит особые предостережения о перфорации желудочно-кишечного тракта, осложнениях при хирургическом вмешательстве и заживлении ран, и кровотечении. Ингибиторы киназ полезны для лечения многих форм периферического рака. Однако из-за их структурных характеристик многие ингибиторы киназ, такие как ингибиторы BRAF (например, вемурафениб и дабрафениб), являются субстратами активных транспортеров, таких как Р-гликопротеины (P-gp) или белок резистентности к раку молочной железы (BCRP). Например, дабрафениб, как сообщается, имеет коэффициент эффлюкса MDR1 11,4, коэффициент эффлюкса BCRP 21,0, и соотношение общей концентрации в головном мозге к концентрации в плазме 0,023; о соотношении свободной фракции в головном мозге к концентрации в плазме не сообщалось (Mittapalli, RK, et al., *J Pharmacol. Exp Ther* 344:655-664, март 2013 г.), и сообщалось, что вемурафениб имеет коэффициент эффлюкса MDR1 83, коэффициент эффлюкса BCRP 495 и соотношение общей концентрации в головном мозге к концентрации в плазме 0,004; о соотношении свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме не сообщалось (Mittapalli, RK, et al., *J Pharmacol. Exp Ther* 342:33-40, март 2012).

Учитывая, что и P-gp и BCRP экспрессируются в эндотелиальных клетках, выстилающих кровеносные капилляры головного мозга, активность как P-gp, так и BCRP в BBB играет решающую роль в предотвращении распределения большинства ингибиторов киназ в паренхиму головного мозга. Следовательно, ингибиторы киназ обычно не подходят для применения для лечения опухолей или рака в головном мозге, который защищен BBB.

Таким образом, остается потребность в лечении опухолей, несущих мутации BRAF, включая мутации I класса и II класса, в том числе мутации резистентности. Кроме того, лечение опухолей ЦНС, включая опухоли ЦНС, несущие мутации BRAF, в том числе мутации резистентности, остается неудовлетворенной потребностью.

Краткое изложение сущности изобретения

Соответственно, здесь предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -OCH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

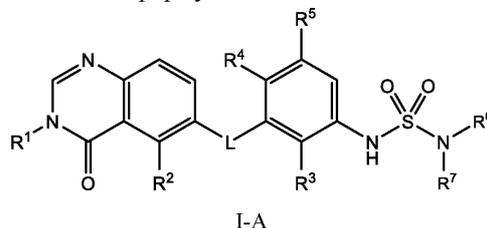
при условии, что соединение не представляет собой:

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид,

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид или

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-N-этил-N-метиламино-1-сульфонамид.

Также здесь предложено соединение формулы I-A



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо,

имеющее атом кислорода в кольце;

R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, F, Cl, Br или CN;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H, F или Cl;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и

R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, hetCyc² или C_3 - C_6 -циклоалкил,

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCF₂H, -OCD₃, -CH₃ и -CH₂CH₃, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 7-членного спироциклического кольца;

и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

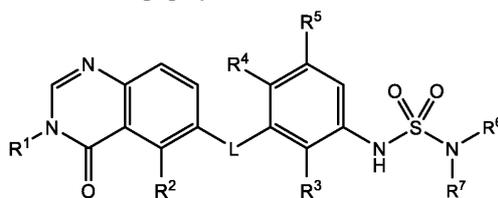
при условии, что соединение не представляет собой:

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид,

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид или

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-N-этил-N-метиламино-1-сульфонамид.

Также здесь предложено соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -фторалкил;

R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, F, Cl, Br или CN;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H, F или Cl;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и

R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, hetCyc² или C_3 - C_6 -циклоалкил,

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

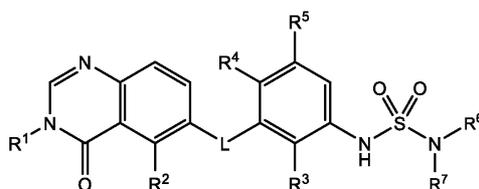
при условии, что соединение не представляет собой:

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид,

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид или

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-N-этил-N-метиламино-1-сульфонамид.

Также здесь предложено соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

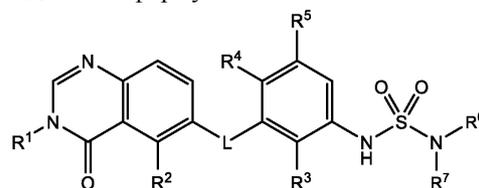
R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O.

Также здесь предложено соединение формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

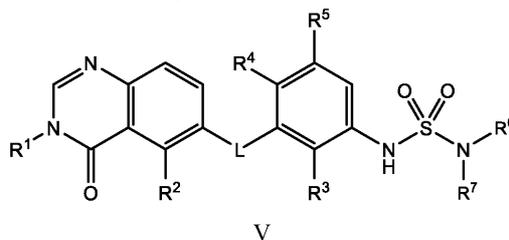
или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй

гетероатом в кольце, которым является О, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -ОН, -ОСН₃, -ОСНF₂, -ОСD₃, -СН₃, -СН₂СН₃, -СН₂ОСН₃, -СН₂ОСН₂F, -СН₂ОСНF₂, -СН₂ОСF₃, -ОСF₃, -ОСН₂СН₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -СН₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

где, когда R¹ представляет собой метил, L представляет собой NH, R³ представляет собой Cl, R⁴ представляет собой F, R⁵ представляет собой H, и R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой этил, или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил или 3-фторпирролидинил, тогда R² представляет собой -СН₂СН₃, -СН=СН₂, F, Cl, Br или CN.

Также здесь предложено соединение формулы V



или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил;

R² представляет собой F или Cl;

R³ представляет собой Cl;

R⁴ представляет собой F;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является О, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -ОН, -ОСН₃, -ОСНF₂, -ОСD₃, -СН₃, -СН₂СН₃, -СН₂ОСН₃, -СН₂ОСН₂F, -СН₂ОСНF₂, -СН₂ОСF₃, -ОСF₃, -ОСН₂СН₃ и CN, и (3) 6-7-членного мостикового кольца.

Также здесь предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель.

Также здесь предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения по изобретению могут быть введены в виде отдельных агентов или могут быть введены в комбинации с другими видами противоопухолевой терапии, такими как одна или более чем одна дополнительная противоопухолевая терапия, независимо выбранная из одного или более чем одного противоопухолевого агента и/или хирургического вмешательства и/или лучевой терапии.

Также здесь предложен способ ингибирования метастазирования, ассоциированного с BRAF-ассоциированной опухолью, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли.

Также здесь предложен способ ингибирования активности киназы BRAF *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли.

Также здесь предложен способ ингибирования клеточной пролиферации *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли.

Также здесь предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

Также здесь предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении опухолей.

Также здесь предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании метастазирования, ассоциированного с BRAF-ассоциированной опухолью.

Также здесь предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании активности киназы BRAF.

Также здесь предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении BRAF-ассоциированного заболевания или расстройства (например, BRAF-ассоциированной опухоли).

Также здесь предложено применение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь, в изготовлении лекарственного средства для лечения BRAF-ассоциированной опухоли (например, BRAF-ассоциированной злокачественной опухоли или BRAF-ассоциированной доброкачественной опухоли).

Также здесь предложено применение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь, в изготовлении лекарственного средства для ингибирования метастазирования, ассоциированного с BRAF-ассоциированной опухолью.

Также здесь предложено применение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь, в изготовлении лекарственного средства для ингибирования активности киназы BRAF.

Также здесь предложено применение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь, в изготовлении лекарственного средства для лечения BRAF-ассоциированного заболевания или расстройства.

Также здесь предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий (а) определение того, что опухоль ассоциирована с мутацией BRAF; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

Также здесь предложена фармацевтическая комбинация для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, которая содержит (а) соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль, и (б) дополнительный противоопухолевый агент, где соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный противоопухолевый агент приготовлены в виде отдельных композиций или дозировок для раздельного или последовательного применения для лечения BRAF-ассоциированной опухоли, где количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого агента вместе являются эффективными в лечении BRAF-ассоциированной опухоли. Также здесь предложено применение такой комбинации для использования в лечении BRAF-ассоциированной опухоли. Также здесь предложена стандартная упаковка или продукт, содержащая такую комбинацию в виде объединенного препарата для раздельного или последовательного использования в лечении BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в этом.

Также здесь предложены способы лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью, включающие введение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли до, во время или после проведения другой противоопухолевой терапии (например, хирургического вмешательства, лучевой терапии и/или введения другого противоопухолевого лекарственного средства).

Также здесь предложен способ получения соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли.

Также здесь предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль, полученные способом получения соединения, как описано здесь.

Если не оговорено особо, все технические и научные термины, использованные здесь, имеют то значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится это изобретение. Здесь описаны способы и вещества для применения в настоящем изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и вещества, известные в данной области техники. Вещества, способы и примеры являются только иллюстративными и не являются ограничивающими. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, значения из баз данных и другие источники информации, упомянутые здесь, включены посредством ссылки во всей их полноте. В случае несоответствия, настоящее описание изобретения, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

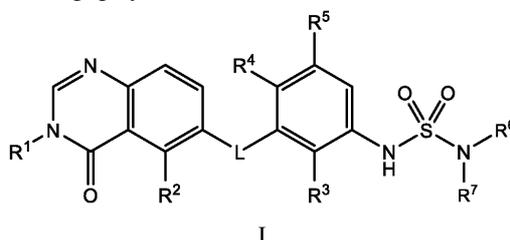
Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из нижеследующего подробного описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

На фигуре проиллюстрирована картина дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) кристаллической формы (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида, форма А.

Подробное описание изобретения

Здесь предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

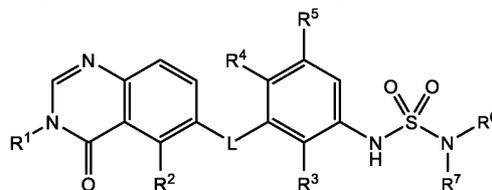
при условии, что соединение не представляет собой:

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид,

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид или

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-N-этил-N-метиламино-1-сульфонамид.

В одном воплощении здесь предложено соединение формулы I-A



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCF₂H, -OCD₃, -CH₃ и -CH₂CH₃, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 7-членного спироциклического кольца;

и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

при условии, что соединение не представляет собой:

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид,

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид или

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-N-этил-N-метиламино-1-сульфонамид.

Для сложных химических наименований, используемых здесь, название замещающей группы обычно указано перед группой, к которой она присоединена. Например, метоксиэтил включает основную этильную цепь с заместителем метокси.

Термин "галоген" означает -F (иногда упоминаемый здесь как "фтор" или "атомы фтора"), -Cl, -Br и -I.

Термины "C₁-C₃-алкил" и "C₁-C₆-алкил", использованные здесь, относятся к насыщенным одновалентным углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от одного до трех или от одного до шести атомов углерода, соответственно. Примеры алкильных групп включают метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 2-метил-2-пропил, пентил, неопентил и гексил, но не ограничиваются ими.

Термин "C₁-C₆-фторалкил", использованный здесь, относится к C₁-C₆ алкильному радикалу, как определено здесь, где от одного до трех атомов водорода заменены одним-тремя атомами фтора, соответственно. Примеры включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил, но не ограничиваются ими.

Термин "C₁-C₆-дейтероалкил", использованный здесь, относится к C₁-C₆ алкильному радикалу, как определено здесь, который замещен одним-шестью атомами дейтерия. Пример включает -CD₃, но не ограничивается этим.

Термин "C₃-C₆-циклоалкил" означает насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее 3-6 атомов углерода в кольце, например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин "C₁-C₆-алкокси", использованный здесь, относится к насыщенным одновалентным алкоксирадикалам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от одного до шести атомов углерода, где радикал располагается по атому кислорода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси и изопропокси.

Термин "(C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил", использованный здесь, относится к C₁-C₆ алкильному радикалу, как определено здесь, где один из атомов углерода замещен C₁-C₆ алкоксигруппой. Примеры (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆ алкильных групп включают метоксиметил (CH₃OCH₂-) и метоксиэтил (CH₃OCH₂CH₂-).

Термин "гетероарил", использованный здесь, относится к ароматической молекуле, содержащей по меньшей мере один гетероатом в составе ароматического кольца.

Термин "гетероцикл", использованный здесь, относится к насыщенному циклоалкильной группе, в которой одна или более чем одна кольцевая метиленовая группа (-CH₂-) заменена гетероатомом. Например, термин "hetCyc¹", использованный здесь, относится к насыщенному 4-6-членному моноциклическому циклоалкильному кольцу, в котором одна из метиленовых групп заменена на -O-, а термин "hetCyc²", использованный здесь, относится к 5-6-членному насыщенному моноциклическому циклоалкильному кольцу, в котором одна или две метиленовые группы заменены группой, независимо выбранной из -O- и -N-, при условии, что кольцо не содержит двух смежных гетероатомов в кольце.

На протяжении всего описания следует понимать, что количество и природа возможных замещающих групп будут ограничены в той мере, в какой такие замещения имеют химический смысл.

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.

В одном воплощении формулы I L представляет собой NH.

В одном воплощении формулы I L представляет собой O.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил. Неограничивающие примеры включают метил, этил и изопропил. В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой метил.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой C₁-C₆-дейтероалкил. Неограничивающий пример включает -CD₃.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой C₁-C₆-фторалкил. В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой фторметил.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил и циклопентил.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-. Неограничивающий пример включает циклопропилметил.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-. Неограничивающий пример включает метоксиэтил.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой Ar¹. В одном воплощении Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила. Неограничивающим примером Ar¹ является фенил.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой Ar¹CH₂-. В одном воплощении часть Ar¹ возможно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила. Неограничивающим примером Ar¹CH₂- является бензил (-CH₂C₆H₅).

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой hetAr¹. В одном воплощении hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила. В одном из воплощений hetAr¹ является незамещенным. Неограничивающим примером является пиридил.

В одном воплощении формулы I R¹ представляет собой hetCyc¹. Неограничивающий пример включает тетрагидрофуранил.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой -CH₃.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой -CH₂CH₃.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой -CH=CH₂.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой F.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой Br.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой CN.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой -CH₃, F или Cl.

В одном воплощении формулы I R² представляет собой F или Cl.

В одном воплощении формулы I R³ представляет собой F.

В одном воплощении формулы I R³ представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы I R⁴ представляет собой H.

В одном воплощении формулы I R⁴ представляет собой F.

В одном воплощении формулы I R⁵ представляет собой H.

В одном воплощении формулы I R⁵ представляет собой F.

В одном воплощении формулы I R⁵ представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы I R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил.

В одном воплощении формулы I R⁶ представляет собой метил или этил.

В одном воплощении формулы I R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил. В одном воплощении R⁷ представляет собой метил.

В одном воплощении формулы I R⁷ представляет собой hetCyc². В одном воплощении R⁷ представляет собой тетрагидрофуранил.

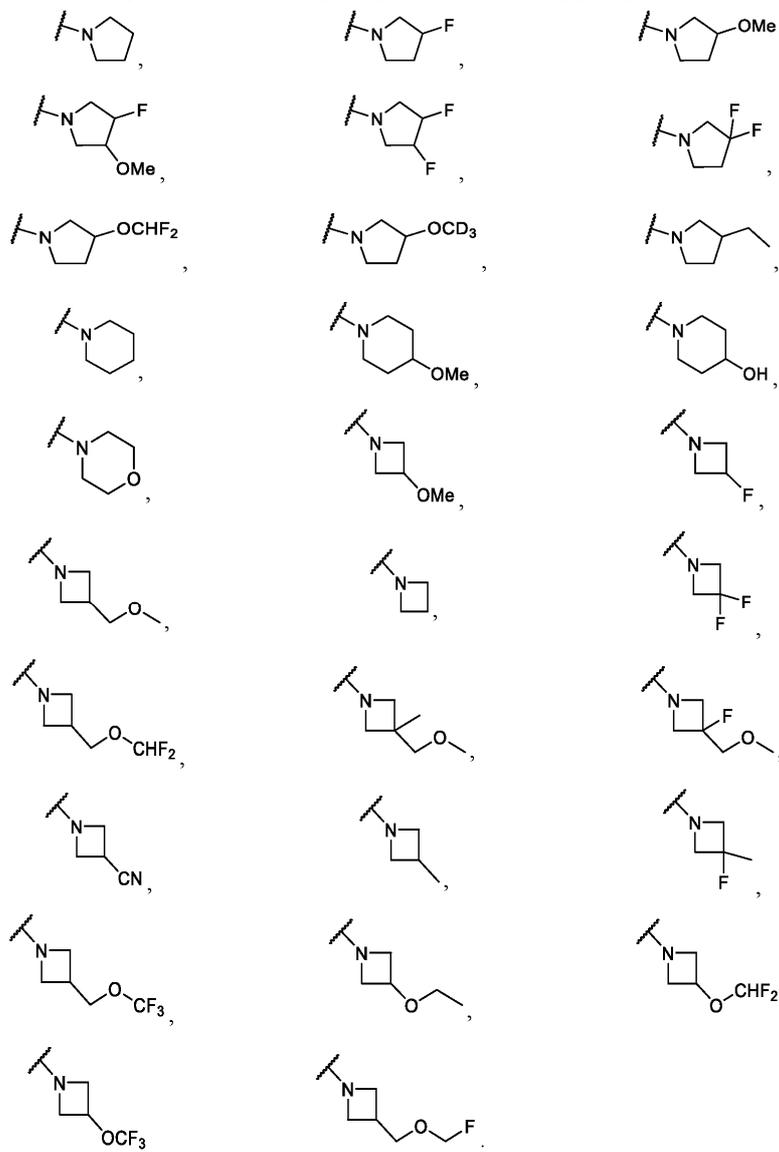
В одном воплощении формулы I R⁷ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил. В одном воплощении R⁷ представляет собой циклопропил или циклобутил.

В одном воплощении формулы I R⁶ представляет собой метил или этил, и R⁷ представляет собой метил, тетрагидрофуранил, циклопропил или циклобутил.

В одном воплощении формулы I R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно за-

мещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃ и -CH₂CH₃, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца.

В одном воплощении формулы I R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно имеющее второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCF₂H, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN. Неограничивающие примеры включают структуры:

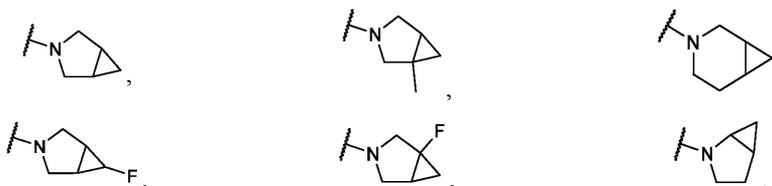


В одном воплощении формулы I R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное моноциклическое кольцо, где указанное кольцо замещено заместителем, выбранным из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN.

В одном воплощении формулы I R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, замещенное F. Примеры включают структуры:



В одном воплощении формулы I R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членное конденсированное бициклическое кольцо, возможно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном воплощении формулы I R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членное мостиковое кольцо. Неограничивающие примеры включают структуры:

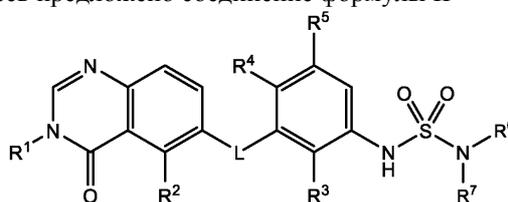


В одном воплощении формулы I R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-8-членное спироциклическое кольцо. Неограничивающий пример включает структуру:



Любые из вышеупомянутых воплощений формулы I могут быть комбинированы друг с другом.

В одном воплощении здесь предложено соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -фторалкил;

R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, F, Cl, Br или CN;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H, F или Cl;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и

R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, hetCyc² или C_3 - C_6 -циклоалкил,

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCD_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2F$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2OCF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и $-CH_3$, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

при условии, что соединение не представляет собой: N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид,

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид или

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-N-этил-N-метиламино-1-сульфонамид.

В одном воплощении формулы II L представляет собой NH.

В одном воплощении формулы II L представляет собой O.

В одном воплощении формулы II R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Неограничивающие примеры включают метил, этил и изопропил. В одном воплощении формулы II R^1 представляет собой метил.

В одном воплощении формулы II R^1 представляет собой C_1 - C_6 -фторалкил. В одном воплощении формулы II R^1 представляет собой фторметил.

В одном воплощении формулы II R^2 представляет собой $-CH_3$.

В одном воплощении формулы II R^2 представляет собой $-CH_2CH_3$.

В одном воплощении формулы II R^2 представляет собой $-CH=CH_2$.

В одном воплощении формулы II R^2 представляет собой F.

В одном воплощении формулы II R^2 представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы II R^2 представляет собой Br.

В одном воплощении формулы II R² представляет собой CN.

В одном воплощении формулы II R² представляет собой -CH₃, F или Cl.

В одном воплощении формулы II R² представляет собой F или Cl.

В одном воплощении формулы II R³ представляет собой F.

В одном воплощении формулы II R³ представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы II R⁴ представляет собой H.

В одном воплощении формулы II R⁴ представляет собой F.

В одном воплощении формулы II R⁵ представляет собой H.

В одном воплощении формулы II R⁵ представляет собой F.

В одном воплощении формулы II R⁵ представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы II R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил.

В одном воплощении формулы II R⁶ представляет собой метил или этил.

В одном воплощении формулы II R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил. В одном воплощении R⁷ представляет собой метил.

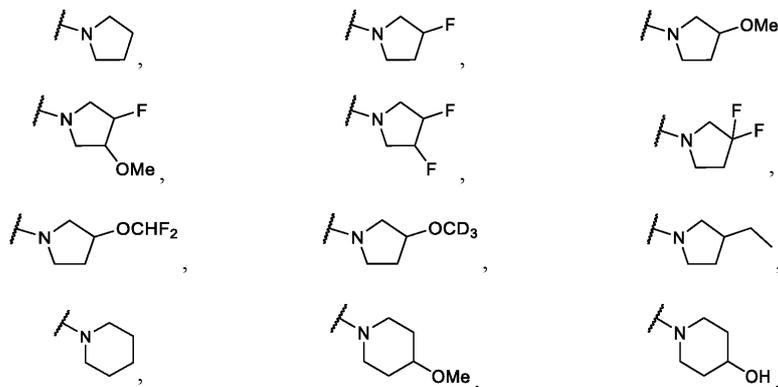
В одном воплощении формулы II R⁷ представляет собой hetCyc². В одном воплощении R⁷ представляет собой тетрагидрофуранил.

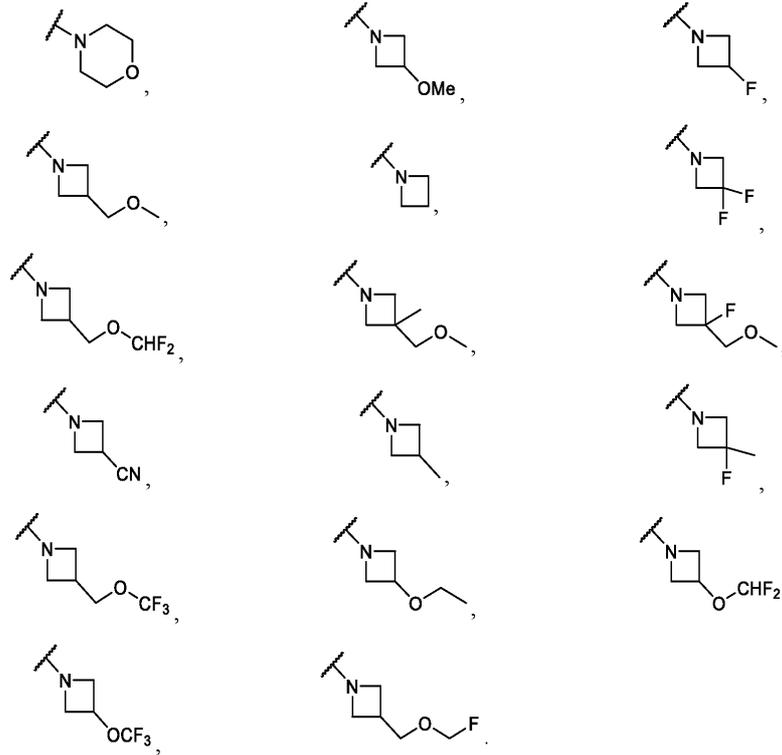
В одном воплощении формулы II R⁷ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил. В одном воплощении R⁷ представляет собой циклопропил или циклобутил.

В одном воплощении формулы II R⁶ представляет собой метил или этил, и R⁷ представляет собой метил, тетрагидрофуранил, циклопропил или циклобутил.

В одном воплощении формулы II R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃ и -CH₂CH₃, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца.

В одном воплощении формулы II R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно имеющее второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCF₂H, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN. Неограничивающие примеры включают структуры:

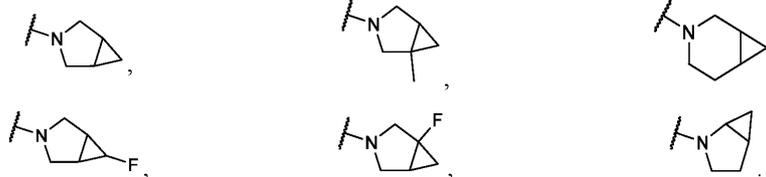




В одном воплощении формулы II R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно замещенное F. Примеры включают структуры:



В одном воплощении формулы II R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членное конденсированное бициклическое кольцо, возможно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃. Неограничивающие примеры включают структуры:



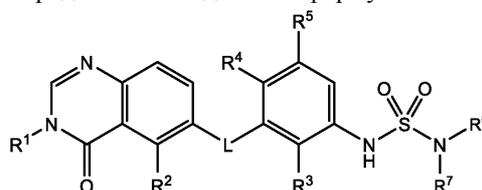
В одном воплощении формулы II R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членное мостиковое кольцо. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном воплощении формулы II R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-8-членное спироциклическое кольцо. Неограничивающий пример включает структуру:



Любые из вышеупомянутых воплощений формулы II могут быть комбинированы друг с другом. В одном воплощении здесь предложено соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O.

В одном воплощении формулы III L представляет собой NH.

В одном воплощении формулы III L представляет собой O.

В одном воплощении формулы III R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-фторалкил.

В одном воплощении формулы III R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил. Неограничивающие примеры включают метил, этил и изопропил. В одном воплощении формулы III R¹ представляет собой метил.

В одном воплощении формулы III R¹ представляет собой C₁-C₆-фторалкил. В одном воплощении формулы III R¹ представляет собой фторметил.

В одном воплощении формулы III R² представляет собой -CH=CH₂.

В одном воплощении формулы III R² представляет собой F.

В одном воплощении формулы III R² представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы III R² представляет собой Br.

В одном воплощении формулы III R² представляет собой CN.

В одном воплощении формулы III R² представляет собой F или Cl.

В одном воплощении формулы III R³ представляет собой F.

В одном воплощении формулы III R³ представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы III R⁴ представляет собой H.

В одном воплощении формулы III R⁴ представляет собой F.

В одном воплощении формулы III R⁵ представляет собой H.

В одном воплощении формулы III R⁵ представляет собой F.

В одном воплощении формулы III R⁵ представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы III R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил.

В одном воплощении формулы III R⁶ представляет собой метил или этил.

В одном воплощении формулы III R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил. В одном воплощении R⁷ представляет собой метил.

В одном воплощении формулы III R⁷ представляет собой hetCyc². В одном воплощении R⁷ представляет собой тетрагидрофуранил.

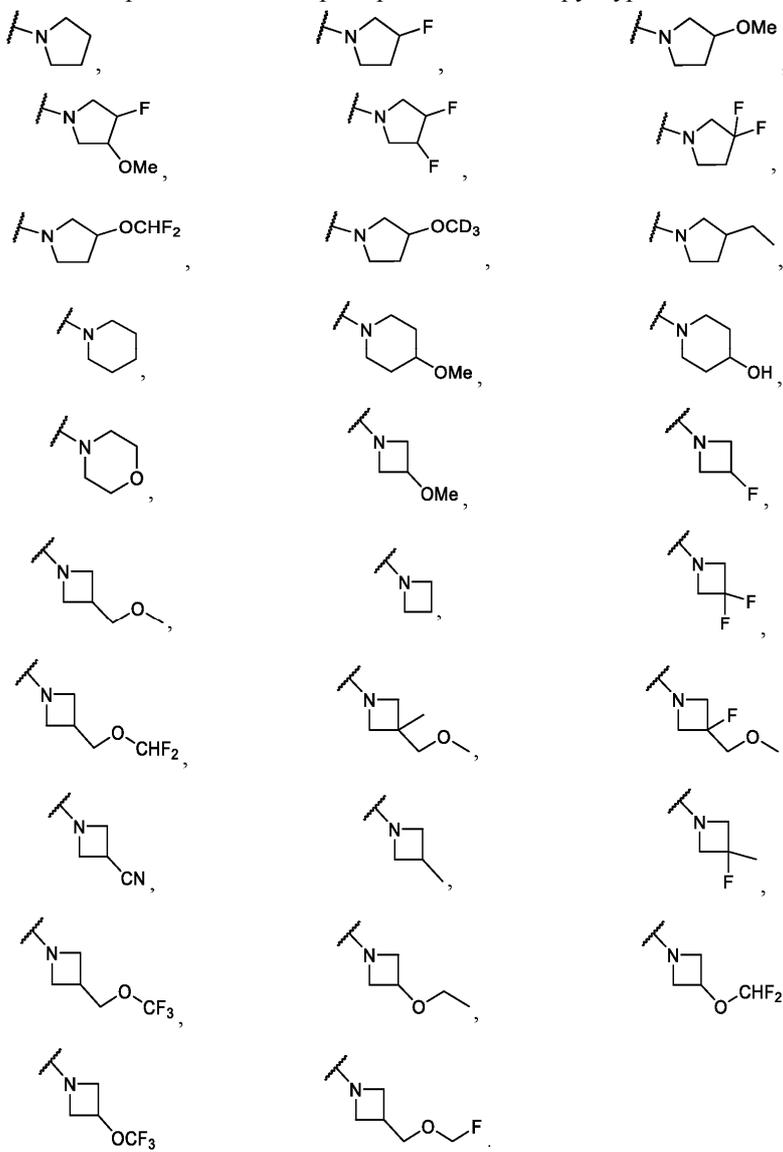
В одном воплощении формулы III R⁷ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил. В одном воплощении R⁷ представляет собой циклопропил или циклобутил.

В одном воплощении формулы III R⁶ представляет собой метил или этил, и R⁷ представляет собой метил, тетрагидрофуранил, циклопропил или циклобутил.

В одном воплощении формулы III R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃ и -CH₂CH₃, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из F и $-CH_3$, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца.

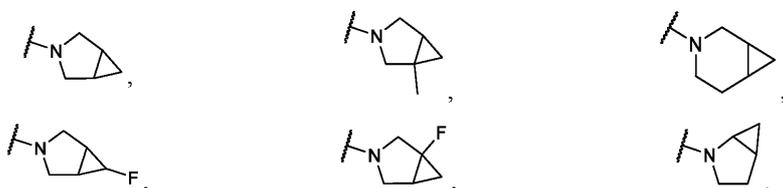
В одном воплощении формулы III R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно имеющее второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCD_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2F$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2OCF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$ и CN. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном воплощении формулы III R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно замещенное F. Примеры включают структуры:



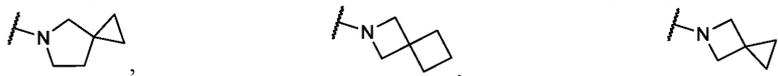
В одном воплощении формулы III R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членное конденсированное бициклическое кольцо, возможно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и $-CH_3$. Неограничивающие примеры включают структуры:



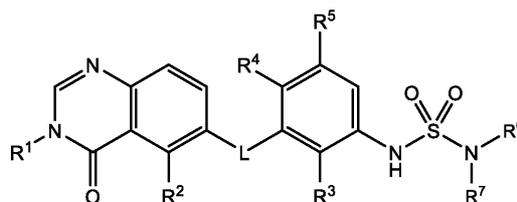
В одном воплощении формулы III R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членное мостиковое кольцо. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном воплощении формулы III R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-8-членное спироциклическое кольцо. Неограничивающий пример включает структуру:



Любые из вышеупомянутых воплощений формулы III могут быть комбинированы друг с другом. В одном воплощении здесь предложено соединение формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

где, когда R¹ представляет собой метил, L представляет собой NH, R³ представляет собой Cl, R⁴ представляет собой F, R⁵ представляет собой H, и R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой этил, или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил или 3-фторпирролидинил, тогда R² представляет собой -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN.

В одном воплощении формулы IV L представляет собой NH.

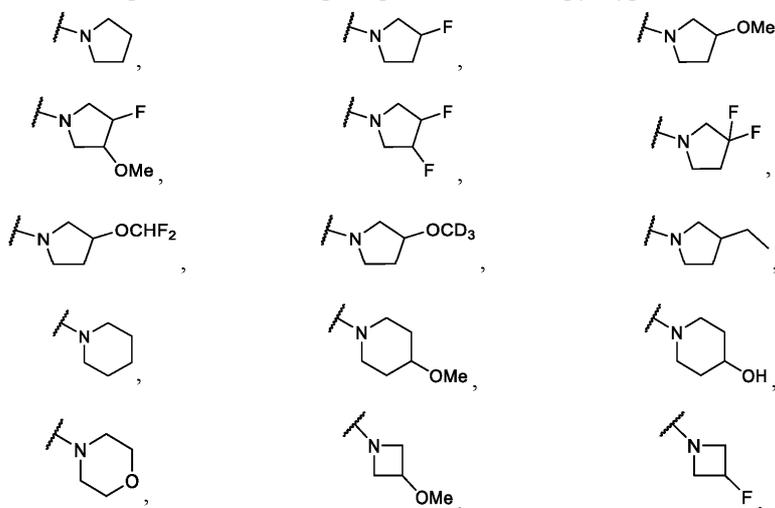
В одном воплощении формулы IV L представляет собой O.

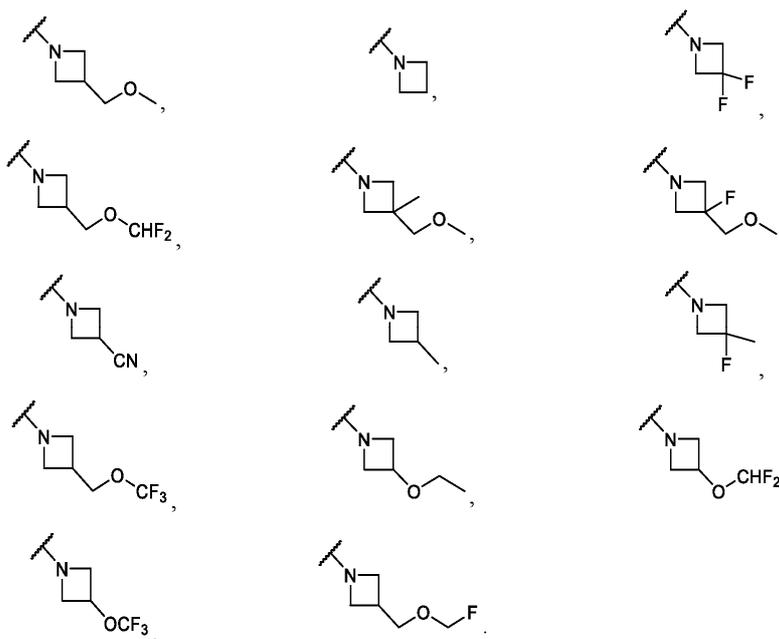
В одном воплощении формулы IV R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-фторалкил.

В одном воплощении формулы IV R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил. Неограничивающие примеры включают метил, этил и изопропил, при условии, что, когда R¹ представляет собой метил, L представляет собой NH, R³ представляет собой Cl, R⁴ представляет собой F, R⁵ представляет собой H, и R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой этил, или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил или 3-фторпирролидинил, тогда R² представляет собой -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN. В одном воплощении формулы IV R¹ представляет собой метил.

В одном воплощении формулы IV R¹ представляет собой C₁-C₆-фторалкил. В одном воплощении формулы IV R¹ представляет собой фторметил.

- В одном воплощении формулы IV R² представляет собой -CH₃.
 В одном воплощении формулы IV R² представляет собой -CH₂CH₃.
 В одном воплощении формулы IV R² представляет собой -CH=CH₂.
 В одном воплощении формулы IV R² представляет собой F.
 В одном воплощении формулы IV R² представляет собой Cl.
 В одном воплощении формулы IV R² представляет собой Br.
 В одном воплощении формулы IV R² представляет собой CN.
 В одном воплощении формулы IV R² представляет собой -CH₃, F или Cl.
 В одном воплощении формулы IV R² представляет собой F или Cl.
 В одном воплощении формулы IV R³ представляет собой F.
 В одном воплощении формулы IV R³ представляет собой Cl.
 В одном воплощении формулы IV R⁴ представляет собой H.
 В одном воплощении формулы IV R⁴ представляет собой F.
 В одном воплощении формулы IV R⁵ представляет собой H.
 В одном воплощении формулы IV R⁵ представляет собой F.
 В одном воплощении формулы IV R⁵ представляет собой Cl.
 В одном воплощении формулы IV R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил.
 В одном воплощении формулы IV R⁶ представляет собой метил или этил.
 В одном воплощении формулы IV R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил. В одном воплощении R⁷ представляет собой метил.
 В одном воплощении формулы IV R⁷ представляет собой hetCyc². В одном воплощении R⁷ представляет собой тетрагидрофуранил.
 В одном воплощении формулы IV R⁷ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил. В одном воплощении R⁷ представляет собой циклопропил или циклобутил.
 В одном воплощении формулы IV R⁶ представляет собой метил или этил, и R⁷ представляет собой метил, тетрагидрофуранил, циклопропил или циклобутил.
 В одном воплощении формулы IV R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца.
 В одном воплощении формулы IV R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно имеющее второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCF₂H, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -CH₂OCH₃ и CN. Неограничивающие примеры включают структуры:

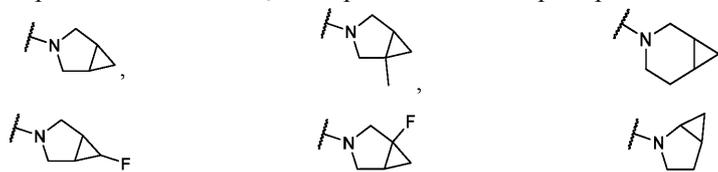




В одном воплощении формулы IV R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно замещенное F. Примеры включают структуры:



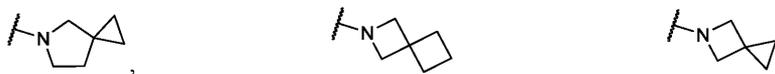
В одном воплощении формулы IV R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членное конденсированное бициклическое кольцо, возможно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и $-CH_3$. Неограничивающие примеры включают структуры:



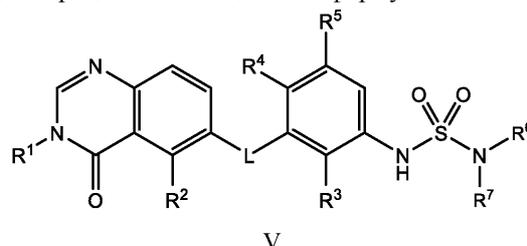
В одном воплощении формулы IV R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членное мостиковое кольцо. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном воплощении формулы IV R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-8-членное спироциклическое кольцо. Неограничивающий пример включает структуру:



Любые из вышеупомянутых воплощений формулы IV могут быть комбинированы друг с другом. В одном воплощении здесь предложено соединение формулы V



или его фармацевтически приемлемая соль, где
 L представляет собой NH;
 R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;
 R^2 представляет собой F или Cl;
 R^3 представляет собой Cl;

R^4 представляет собой F;

R^5 представляет собой H;

R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, и (3) 6-7-членного мостикового кольца.

В одном воплощении формулы V R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно имеющее второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN.

В одном воплощении формулы V R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F.

В одном воплощении формулы V R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 6-7-членное мостиковое кольцо.

В одном воплощении формулы V R^1 представляет собой метил.

В одном воплощении формулы V R^3 представляет собой F.

В одном воплощении формулы V R^3 представляет собой Cl.

В одном воплощении формулы V R^1 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, а R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F. В одном воплощении указанное кольцо замещено одним F.

В одном воплощении формулы V R^1 представляет собой метил, R^3 представляет собой хлор, а R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 6-7-членное мостиковое кольцо.

Соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV и формулы V, формулы IV и формулы V включают их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения формулы I также включают другие соли таких соединений, которые не обязательно являются фармацевтически приемлемыми солями и которые могут быть использованы в качестве промежуточных соединений для получения, и/или очистки соединений формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V, и/или для разделения энантиомеров соединений формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к обычной соли присоединения кислоты или основания, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства соединений формулы (I) и которая может быть получена с помощью подходящих нетоксичных органических или неорганических кислот или органических или неорганических оснований. Примеры солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и хлорная кислота, но не ограничивающихся ими, и полученные из различных органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, гликолевая кислота, фенилуксусная кислота, салициловая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, олеиновая кислота, палмовая кислота, пальмитиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, глутаминовая кислота, фумаровая кислота и тому подобных, но не ограничивающихся ими. Примерами солей присоединения оснований являются соли, полученные из гидроксидов аммония, калия, натрия и четвертичного аммония, таких как гидроксид тетраметиламмония. Эти соли часто проявляют более благоприятные свойства растворимости, чем соединения, используемые для их получения, и поэтому они более подходят для использования в приготовлении различных фармацевтических препаратов.

Следует также понимать, что соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их соли могут быть выделены в форме сольватов, и, соответственно, что любой такой сольват входит в объем настоящего изобретения. Например, соединения формулы I и их соли могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобными.

Термин "сольват" относится к нековалентным стехиометрическим или нестехиометрическим комбинациям растворителя и растворенного вещества. Термин "гидрат" относится к нековалентным стехиометрическим или нестехиометрическим комбинациям воды и растворенного вещества. Например, соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли или полиморфы могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как анизол, дихлорметан,

толуол, 1,4-диоксан, вода и тому подобных.

Предложенные здесь соединения могут содержать один или более чем один центр асимметрии и поэтому могут быть получены и выделены в смеси изомеров, такой как рацемическая смесь, или в энантимерно чистой форме. Настоящее изобретение включает все индивидуальные стереоизомеры и геометрические изомеры соединений по изобретению и их смеси. Индивидуальные энантиомеры могут быть получены посредством хирального разделения или с использованием соответствующего энантиомера в синтезе. Связи с атомом углерода в соединениях по изобретению могут быть изображены здесь с использованием сплошной линии (—), прямой жирной черты (▬), прямой пунктирной черты (⋯⋯), сплошного клина (▴) или пунктирного клина (⋯⋯▴). Использование сплошной линии для обозначения связей с асимметрическими атомами углерода означает, что включены все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси и так далее) при этом атоме углерода. Использование либо прямой жирной черты, либо прямой пунктирной черты предназначено для обозначения относительной стереохимии. Использование либо сплошного клина, либо пунктирного клина предназначено для обозначения абсолютной стереохимии. Для раскрытых в примерах соединений, содержащих один или более чем один стереоцентр, если не показана конкретная стереохимия, подразумевается, что соединение включает смесь стереоизомеров. Используемый здесь термин "стереоцентр" относится к атому с тремя или более разными заместителями, где перестановка двух из этих заместителей приводит к другому стереоизомеру. Примеры включают sp^3 (тетраэдрический) атом углерода, имеющий четыре различных заместителя, но не ограничиваются этим.

Соединения формулы I, формулы I-A, формулы II и формулы III могут существовать в разных геометрических изомерных формах. Кроме того, некоторые соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V могут содержать один или более чем один асимметрический центр, поэтому существуют в стереоизомерных и диастереомерных формах. Термин "стереоизомер" означает соединение, которое имеет идентичную молекулярную связность и кратность связей, но отличающееся расположением его атомов в пространстве. Все эти соединения, такие как цис-изомеры, транс-изомеры, диастереомерные смеси, рацематы, нерацемические смеси энантиомеров, по существу чистые и чистые энантиомеры входят в объем изобретения. В одном воплощении по существу чистые энантиомеры содержат вплоть до 5% (масс.) соответствующего противоположного энантиомера. В одном воплощении по существу чистые энантиомеры содержат вплоть до 2% (масс.) соответствующего противоположного энантиомера. В одном воплощении по существу чистые энантиомеры содержат вплоть до 1% (масс.) соответствующего противоположного энантиомера.

Оптические изомеры могут быть получены посредством разделения рацемических смесей известными способами, например с использованием оптически активной кислоты или основания с образованием диастереоизомерной соли или посредством образования ковалентных диастереомеров. Подходящие кислоты включают, например, винную кислоту, диацетилвинную кислоту, дибензоилвинную кислоту, дитолуоилвинную кислоту и камфорсульфоновую кислоту. Диастереоизомерные смеси могут быть разделены на индивидуальные диастереомеры на основании их физических и/или химических различий способами, известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография или фракционная кристаллизация. Далее оптически активные основания или кислоты высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Различные способы разделения оптических изомеров включают хиральную хроматографию (например, хиральную колоночную ВЭЖХ), возможно используемую с дериватизацией с целью максимизации разделения энантиомеров. Соответствующие хиральные ВЭЖХ-колонки представляют собой колонки Diacel, такие как колонки CHIRALPAK или CHIRALCEL, которые согласно обычной практике могут быть выбраны по желанию. Если это целесообразно, также могут быть использованы ферментативные разделения, проводимые с дериватизацией. Оптически активные соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V могут быть также получены с использованием оптически активных исходных веществ посредством хирального синтеза в реакционных условиях без рацемизации.

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

При кристаллизации любого рацемата возможны кристаллы двух различных типов. Первый тип представляет собой упомянутое выше рацемическое соединение (истинный рацемат), в котором образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимольных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где две формы кристаллов образуются в эквимольных количествах, каждая из которых содержит один энантиомер.

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.

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(е) чистый(е) энантиомер(ы) способами, хорошо известными 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 элюента дает обогащенную смесь.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены обычными способами, известными 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 больших количествах, чем другой. Рацемическая смесь имеет ee 0%, в то время как отдельный полностью чистый энантиомер имеет ee 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 enamинную 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.

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.

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. Используемый 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 образовывать 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 кислотную 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, глюкурокат, 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, γ -гидроксibутират, 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, пропиолат, пирофосфат, 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 аминокруппа, 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 обычными способами. 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 любым подходящим способом, 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 описано выше. В любом случае предпочтительно использовать стехиометрические количества реагентов, чтобы обеспечить 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 фильтрации или может быть выделена посредством выпаривания растворителя. Степень

ионизации соли может варьироваться 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 стандартными способами, такими 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 D₂O, d₆-ацетон, d₆-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, раскрытия которых включены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

В одном воплощении соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V представляет собой соединение, выбранное из Примеров 1-164, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном воплощении соединение по любому из Примеров 1-164 может находиться в форме свободного основания. В одном воплощении соединение по любому из Примеров 1-164 может находиться в форме кислой соли. В одном воплощении некоторые соединения по примерам 1-164 выделяют в виде трифторацетатов.

Соединения, предложенные здесь, могут также содержать в нехарактерных для окружающей среды пропорциях атомные изотопы у одного или более чем одного атома, которые составляют такие соединения. То есть, атом, особенно когда он упоминается в отношении соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V, содержит все изотопы и изотопные смеси этого атома, либо природные, либо полученные в результате синтеза, либо с природным изотопным составом, либо в изотопно обогащенной форме. Например, когда упоминается водород, подразумевают, что он относится к ¹H, ²H, ³H или их смесям; когда упоминается углерод, подразумевают, что он относится к ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C или их смесям; когда упоминается азот, подразумевают, что он относится к ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N или их смесям; когда упоминается кислород, подразумевают, что он относится к ¹⁴O, ¹⁵O, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O или их смесям; и когда упоминается фтор, подразумевают, что он относится к ¹⁸F, ¹⁹F или их смесям. Как отмечено выше, соединения, предложенные здесь, поэтому также содержат соединения с одним или более чем одним изотопом одного или более чем одного атома и их смесями, включая радиоактивные соединения, где один или более чем один нерадиоактивный атом заменен одним из его радиоактивных обогащенных изотопов. Соединения с радиоактивной меткой полезны в качестве терапевтических агентов, например противоопухолевых терапевтических агентов, исследовательских реагентов, например реагентов для анализов, и диагностических агентов, например *in vivo* визуализирующих агентов. Все изотопные варианты соединений, предложенных здесь, являются ли они радиоактивными или нет, как предполагают, охватываются объемом настоящего изобретения. Некоторые меченые изотопами соединения по изобретению, например соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ³H и ¹⁴C, используют в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы три-

тий, то есть ^3H , и углерод 14, то есть ^{14}C , являются наиболее предпочтительными вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенные требования к дозировке и, следовательно, в некоторых случаях может быть предпочтительным. Меченые изотопами соединения по изобретению обычно могут быть получены при проведении методик, раскрытых в Схемах и/или в примерах и способах получения, приведенных ниже, посредством замещения немеченого изотопами реагента на меченый изотопами реагент.

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) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), раскрытия 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), раскрытие которого включено здесь посредством ссылки во всей полноте.

Некоторые неограничивающие примеры пролекарств согласно изобретению включают:

- (1) если соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты ($-\text{COOH}$), то его сложный эфир, например с заменой водорода (C_1-C_8)алкилом;
- (2) если соединение содержит спиртовую функциональную группу ($-\text{OH}$), то его простой эфир, например с заменой водорода (C_1-C_6)алканоилоксиметилом или группой простого фосфатного эфира; и
- (3) если соединение содержит первичную или вторичную функциональную аминогруппу ($-\text{NH}_2$ или $-\text{NHR}$, где R^1 представляет собой H), то его амид, например с заменой одного или обоих атомов водорода подходящей метаболически лабильной группой, такой как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат и так далее.

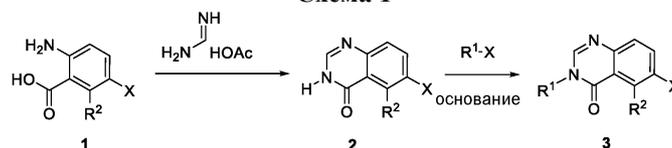
Дополнительные примеры заменяющих групп в соответствии с предыдущими примерами и примерами других типов пролекарств могут быть найдены в вышеупомянутых ссылках.

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

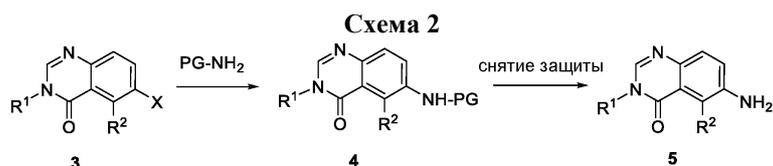
В объем изобретения также включены метаболиты соединений формул, описанных здесь, то есть соединения, образующиеся *in vivo* при введении лекарственного средства.

В иллюстративных целях на схемах 1-10 показаны общие способы получения соединений, предложенных здесь, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание стадий конкретных взаимодействий см. в разделе Примеры, приведенном ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что другие пути синтеза могут быть использованы для синтеза соединений по изобретению. Хотя конкретные исходные вещества и реагенты изображены на схемах и рассмотрены ниже, другие исходные вещества и реагенты легко могут быть использованы взамен для обеспечения получения различных производных и/или реакционных условий. Кроме того, многие соединения, полученные способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы с учетом данного изобретения с использованием стандартной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

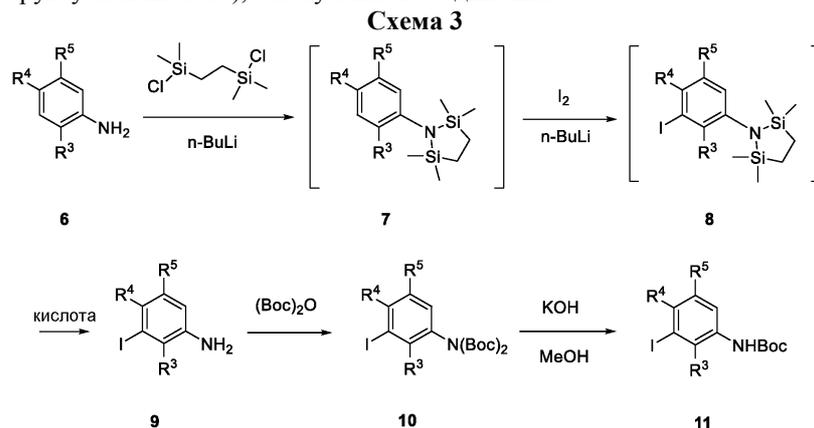
Схема 1



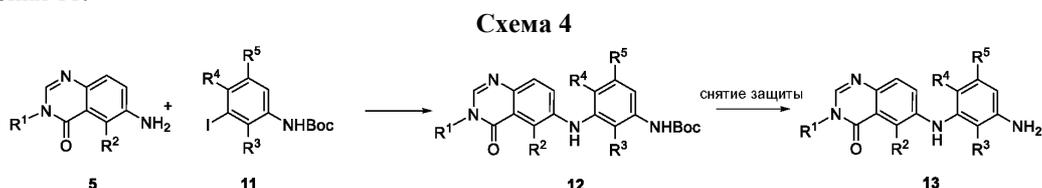
На схеме 1 описан синтез промежуточного соединения 3, где X представляет собой галоген, которое используют для получения соединений формулы I, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I. Соединение 1 может быть подвергнуто циклизации с ацетатом формамидина в органическом растворителе, таком как EtOH, при повышенной температуре с получением соединения 2. Соединение 2 может быть подвергнуто алкилированию реагентом, имеющим формулу R^1X , где R^1 является таким, как определено для формулы I, а X представляет собой галоген, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 , в растворителе, таком как DMF (диметилформамид), с получением соединения 3.



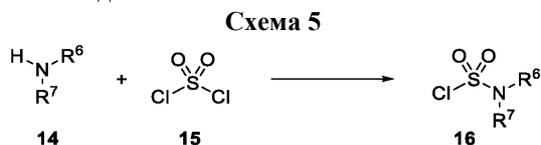
На схеме 2 описан синтез промежуточного соединения 5, которое используют для получения соединений формулы I, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I, и L представляет собой NH. Соединение 3 (полученное, например, в соответствии со схемой 1) может быть подвергнуто сочетанию с реагентом, имеющим формулу $(PG)NH_2$, где PG представляет собой защитную группу амина (такую как пара-метоксибензил (PMB) или трет-бутоксикарбонил (Boc)), в присутствии катализатора, такого как палладиевый катализатор (например, $Pd_2(dba)_3$), и лиганда (например, Xantphos) с получением соединения 4. Защита с соединения 4 может быть снята в стандартных условиях, например с использованием TFA (трифторуксусная кислота), с получением соединения 5.



На схеме 3 описан синтез промежуточного соединения 11, которое используют для получения соединений формулы I, где R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы I. Соединение 6 (где R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы I) может быть подвергнуто взаимодействию с 1,2-бис(хлордиметилсилил)этаном в присутствии сильного основания, такого как н-бутиллитий, в подходящем растворителе, таком как THF (тетрагидрофуран), при низких температурах, например $-78^\circ C$, с образованием 1-аза-2,5-дисилациклопентанового соединения 7. Соединение 7 может быть подвергнуто взаимодействию с йодом в присутствии, например, н-бутиллития или аналогичного агента, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 8. С соединения 8 может быть снята защита посредством взаимодействия с кислотой, такой как HCl, в подходящем растворителе с получением соединения 9. Соединение 9 может быть подвергнуто взаимодействию с ди-трет-бутилдикарбонатом $((Boc)_2O)$ в присутствии катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP), в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 10. С соединения 10 может быть снята защита в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как MeOH, с получением соединения 11.



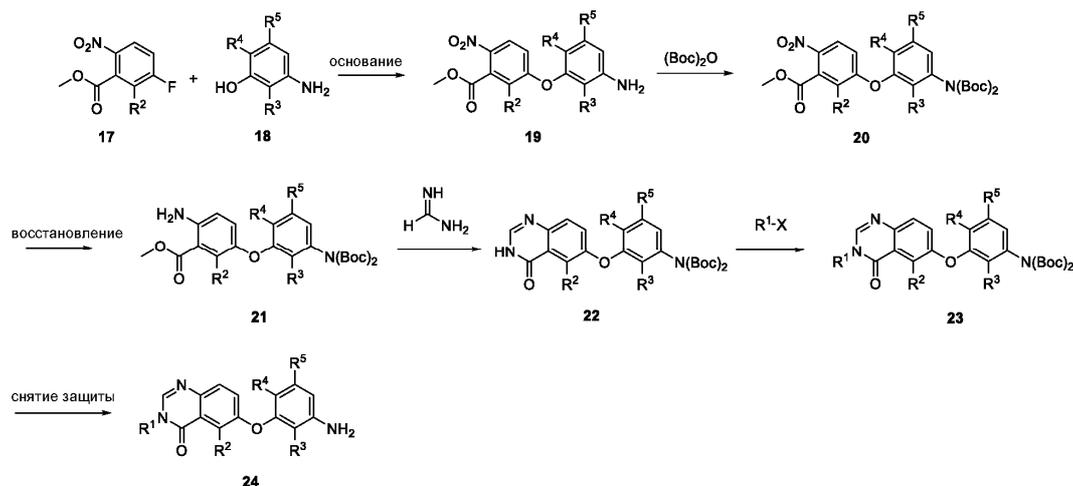
На схеме 4 описан синтез соединения 13, которое является промежуточным соединением, используемым для получения соединений формулы I, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы I, и L представляет собой NH. Соединение 5 (полученное, например, в соответствии со схемой 2) может быть подвергнуто сочетанию с соединением 11 (полученным, например, в соответствии со схемой 3) в присутствии катализатора (такого как палладиевый катализатор, например $Pd_2(dba)_3$) и лиганда (например, Xantphos) с последующим снятием защиты в стандартных условиях (например, с использованием TFA) с получением соединения 13.



На схеме 5 описан синтез соединения 16, которое используют для получения соединений формулы I, где R^6 и R^7 являются такими, как определено для формулы I. Амин 14 можно быть подвергнут сочета-

нию с сульфурилдихлоридом 15 в присутствии основания, такого как ТЕА (триэтиламин), в подходящем растворителе, таком как DCM (дихлорметан), с получением соединения 16.

Схема 6



На схеме 6 описан синтез соединения формулы 24, которое используют для получения соединений формулы I, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы I, и L представляет собой O. Соединение 17 (где R^2 является таким, как определено для формулы I) может быть подвергнуто сочетанию с соединением 18, где R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы I, в подходящем растворителе, таком как DMSO, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 , при повышенной температуре с получением соединения 19. Соединение 19 может быть подвергнуто взаимодействию с $(Boc)_2O$ в присутствии катализатора, такого как DMAP, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 20. Нитрогруппа соединения 20 может быть восстановлена в стандартных условиях нитровосстановления, таких как обработка Fe и NH_4Cl , с получением соединения 21. Соединение 21 может быть подвергнуто циклизации с ацетатом формамида в органическом растворителе, таком как EtOH, при повышенной температуре с получением соединения 22. Соединение 22 может быть подвергнуто алкилированию реагентом, имеющим формулу R^1X , где R^1 является таким, как определено для формулы I, и X представляет собой галоген, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 , в растворителе, таком как DMF, с получением соединения 23. Защита с соединения 23 может быть снята в стандартных условиях (например, с использованием TFA) с получением соединения 24.

Схема 7

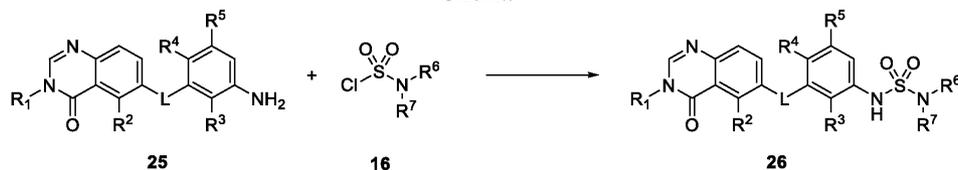
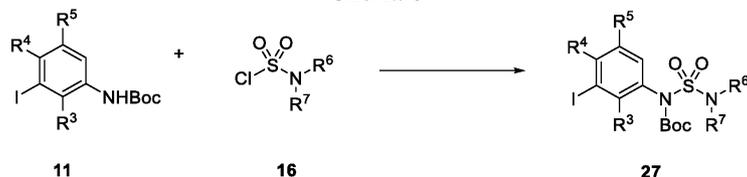
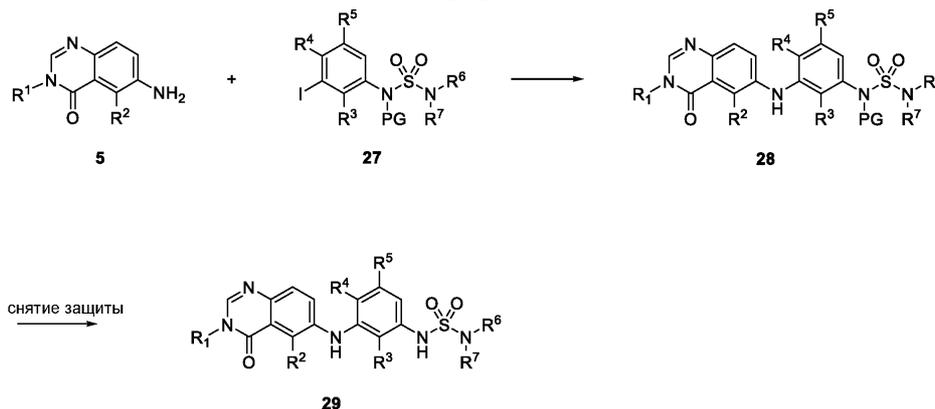


Схема 8



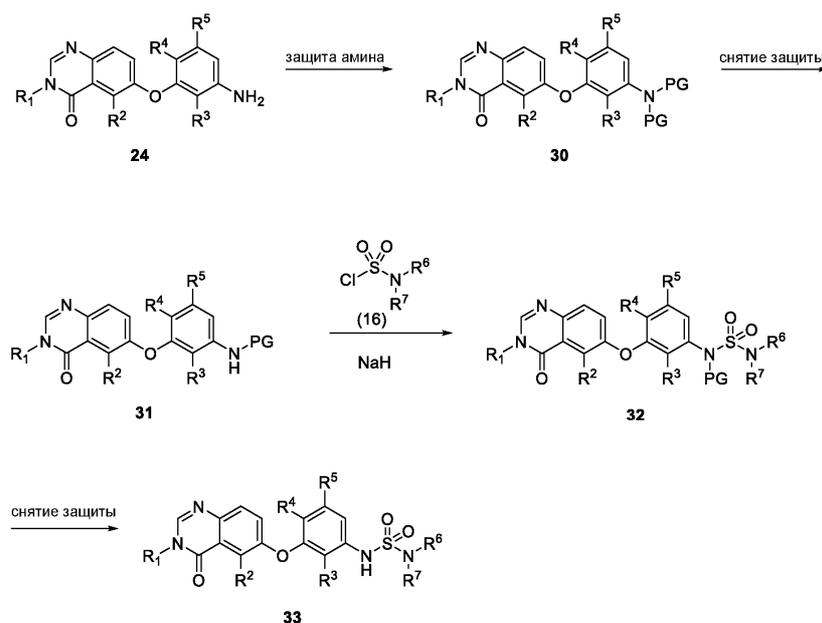
На схеме 8 описан синтез соединения 27, которое используют для получения соединений формулы I, где R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено для формулы I. Амин 11, где R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено для формулы I, может быть подвергнут сочетанию с хлоридом сульфида 16, где R^6 и R^7 являются такими, как определено для формулы I, в присутствии основания, такого как NaH, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 27.

Схема 9



На схеме 9 описан синтез соединения формулы 29, которое представляет собой соединение формулы I, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено для формулы I. Соединение 5 (полученное, например, в соответствии со схемой 2), где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I, может быть подвергнуто сочетанию с соединением 27 (полученным, например, в соответствии со схемой 8), где R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено для формулы I, а PG представляет собой защитную группу амина (такую как пара-метоксибензил (PMB) или трет-бутоксикарбонил (Boc)), в присутствии катализатора (такого как палладиевый катализатор, например $Pd_2(dba)_3$) и лиганда (например, Xantphos) с последующим снятием защиты в стандартных условиях (например, с использованием TFA) с получением соединения 29.

Схема 10

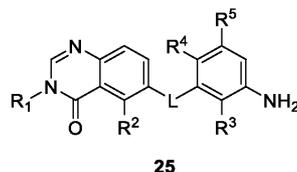


На схеме 10 описан синтез соединения 33, которое представляет собой соединение формулы I, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы I, и L представляет собой O. Аминогруппа соединения 24 (где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы I), могут быть дезащитены подходящей защитной группой амина (например, пара-метоксибензилом (PMB) или трет-бутоксикарбонил (Boc)) посредством взаимодействия с подходящим реагентом (например, посредством взаимодействия с $(Boc)_2O$ в присутствии катализатора, такого как DMAP, в подходящем растворителе, таком как THF), с получением соединения 30, где PG представляет собой защитную группу амина (например, пара-метоксибензил (PMB) или трет-бутоксикарбонил (Boc)). Защита с соединения 30 может быть снята в подходящих условиях (например, в присутствии K_2CO_3 в органическом растворителе, таком как MeOH, при повышенной температуре) с получением монозащитенного соединения 31. Соединение 31 может быть подвергнуто сочетанию с сульфамойлхлоридом 16 в присутствии основания, такого как NaH, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 32. Защита с соединения 32 может быть снята в стандартных условиях (например, с использованием TFA) с получением соединения 33.

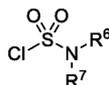
Способы, показанные на схемах 1-10, используют для получения соединений формул II, III и IV, а также для получения промежуточных соединений, используемых для получения соединений формул II, III и IV.

В одном воплощении здесь предложен способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

а) для соединения формулы I, где L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ являются такими, как определено для формулы I, сочетание соединения формулы (25)

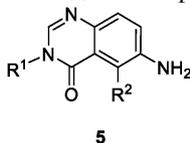


где L, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для формулы I, с соединением формулы (16)

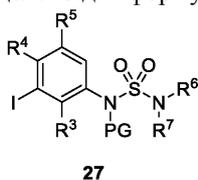


где R⁶ и R⁷ являются такими, как определено для формулы I, в присутствии подходящего основания; или

б) для соединения формулы I, где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для формулы I, и L представляет собой NH, взаимодействие соединения формулы (5)

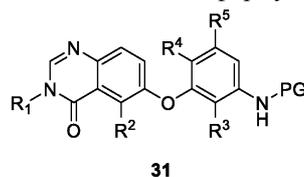


где R¹ и R² являются такими, как определено для формулы I, с соединением формулы (27)

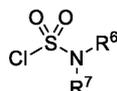


где R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ являются такими, как определено для формулы I, и PG представляет собой защитную группу амина, в присутствии палладиевого катализатора и лиганда с последующим удалением защитной группы амина; или

в) для соединения формулы I, где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для формулы I, и L представляет собой O, взаимодействие соединения формулы (31)



где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для формулы I, и PG представляет собой защитную группу амина, с реагентом формулы



в присутствии основания с последующим удалением защитной группы амина; и возможно получение его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формул 3, 5, 12, 13, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 21 и 32 представляют собой промежуточные соединения синтеза, используемые для получения соединений формулы I, и представляют собой дополнительный аспект настоящего изобретения.

Использованный здесь термин "защитная группа амина" относится к производному групп, обычно используемых для блокирования или защиты аминогруппы, когда проводят реакции с другими функциональными группами соединения. Примеры подходящих защитных групп для использования 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 ("Вос"), 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, 2014.

Соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV и формулы V или их фармацевтически приемлемые соли применимы для лечения заболеваний и расстройств, которые можно лечить с помощью ингибитора киназы BRAF, таких как BRAF-ассоциированные заболевания и расстройства, например пролиферативные расстройства, такие как рак, включая солидные опухоли. Способность исследуемых соединений действовать в качестве ингибиторов BRAF может быть продемонстрирована с помощью ферментного анализа, описанного в примере A1, клеточного анализа, описанного в примере A2, клеточного анализа, описанного в примере A3, и анализа пролиферации, описанного в примере A4. Значения IC_{50} показаны в табл. A1 и A2.

В некоторых воплощениях некоторые соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV и формулы V или их фармацевтически приемлемые соли проявляют неожиданную способность проникать в головной мозг и/или ЦНС. Такие соединения способны проходить через гематоэнцефалический барьер (BBB) и ингибировать киназу BRAF в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых воплощениях предложенные здесь соединения способны проходить через BBB в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение субъекта, имеющего рак (например, BRAF-ассоциированный рак, такой как BRAF-ассоциированный рак ЦНС), может включать введение (например, пероральное введение) субъекту соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. Соответственно, в некоторых воплощениях предложенные здесь соединения применимы для лечения рака ЦНС.

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 (то есть 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. Однако "лечить" или "лечение" может также включать терапевтические меры (например, ингибирование киназы BRAF в BRAF-ассоциированной опухоли), которые временно ухудшают проявления и/или симптомы у субъекта. Использованные здесь термины "лечение" и "проведение лечения", когда они относятся, например, к лечению рака, не являются абсолютными терминами. Например, термины "лечение рака" и "проведение лечения рака", которые используют в клинической практике, подразумевают включение достижения полезных или желательных клинических результатов и могут включать улучшение состояния субъекта, имеющего рак. Полезные или желательные клинические результаты включают одно или более чем одно из следующего: снижение пролиферации (или уничтожение) неопластических или раковых клеток, ингибирование метастазирования неопластических клеток, уменьшение метастазирования у субъекта, сокращение или уменьшение размера опухоли, изменение скорости роста более чем одной опухоли у субъекта, 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, являющихся результатом заболевания, повышение качества жизни страдающих заболеванием (например, оцененное с использованием FACT-G (функциональная оценка терапии рака) или EORTC-QLQ30 (опросник Европейской организации по исследованию и лечению рака)), уменьшение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, задержка прогрессирования заболевания и/или увеличение выживаемости субъектов, имеющих заболевание, но не ограничиваются ими. "Лечение" также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения, например увеличение общей выживаемости (OS) по сравнению с субъектом, не получающим лечение, как описано здесь, и/или увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению с субъектом, не получающим лечение, как описано здесь.

Использованный здесь термин "субъект" относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых воплощениях субъектом является человек. В некоторых воплощениях субъект испытал и/или имел признаки по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предупреждению. В некоторых воплощениях у субъекта была выявлена или диагностирована опухоль с мутацией BRAF (BRAF-ассоциированная опухоль) (например, согласно результатам определения с использованием анализа или набора, одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США)). В некоторых воплощениях субъект имеет опухоль, которая является положительной в отношении мутации BRAF (например, как определено с использованием анализа или набора, одобренного регуляторным органом). Субъект может представлять собой субъекта, в опухоли которого имеется мутация BRAF (например, если опухоль идентифицирована как таковая с использованием набора

или анализа, одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA). В некоторых воплощениях субъект имеет запись в медицинской карте, указывающую на наличие у субъекта опухоли, которая имеет мутацию BRAF (и возможно запись в медицинской карте указывает, что субъекта следует лечить с использованием любой из композиций, предложенных здесь). В некоторых воплощениях субъектом является человек. В некоторых воплощениях 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 RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE, Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых воплощениях 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 некоторых воплощениях 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 некоторых воплощениях соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли применимы для предупреждения заболеваний и расстройств, как определено здесь. Использованный здесь термин "предупреждение" означает предупреждение возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, заболевания или состояния, как описано здесь.

Использованный здесь термин "BRAF-ассоциированные" в отношении заболевания или расстройства, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с одной или более чем одной мутацией BRAF и/или слиянием генов BRAF, или имеющим их. Неограничивающие примеры BRAF-ассоциированного заболевания или расстройства включают, например, BRAF-ассоциированные опухоли.

Фраза "мутация BRAF" относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к одной или более чем одной мутации в гене BRAF, что приводит к экспрессии белка BRAF с одной или более чем одной точечной мутацией по сравнению с белком BRAF дикого типа) или альтернативному сплайсированному варианту мРНК BRAF, который дает белок BRAF, имеющий делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке BRAF по сравнению с белком BRAF дикого типа (то есть варианту сплайсинга). Неограничивающие примеры мутаций BRAF включают мутации BRAF I класса (например, мутации BRAF V600, например, BRAF V600E и BRAF V600K), мутации BRAF II класса (например, мутации BRAF, отличные от V600, и варианты сплайсинга BRAF) и мутации BRAF III класса.

Термин "мутации BRAF I класса" относится к мутациям BRAF V600, которые сигнализируют как Ras-независимые активные мономеры. Примеры включают мутации BRAF V600E и BRAF V600K.

Термин "мутации BRAF II класса" включает (1) мутации BRAF, отличные от V600, которые функционируют как RAS-независимые активированные димеры BRAF и/или CRAF, и (2) варианты сплайсинга BRAF, которые зависят от димеризации для активности RAS-независимым образом.

Примеры мутаций BRAF, отличных от V600 (класс II), включают G469A, G469R, G469V, K601E, K601N, K601T, L597Q и L597V. В одном воплощении мутация BRAF, отличная от V600, представляет собой G469A.

Термин "вариант сплайсинга BRAF" относится к aberrantly сплайсированным изоформам BRAF V600E. Варианты сплайсинга BRAF представляют собой мутации резистентности BRAF V600E, в которых отсутствуют экзоны, кодирующие часть RAS-связывающего домена, и которые проявляют повышенную димеризацию в клетках с низкими уровнями активации RAS (Poulikakos et al., Nature, 480(7377):387-390. Примеры вариантов сплайсинга BRAF V600E включают варианты, в которых отсутствуют экзоны 4-8 (также известные как p61BRAF(V600E)), экзоны 4-10, экзоны 2-8 или экзоны 2-10. В одном воплощении мутация резистентности представляет собой p61BRAF(V600E).

Термин "мутация резистентности" относится к мутации в BRAF V600E мутации, которая возникает после воздействия на мутант BRAF V600E ингибитора BRAF, либо отдельно, либо в комбинации с другим противоопухолевым агентом, таким как ингибитор MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы). Опухоли с мутациями резистентности становятся менее чувствительными (например, резистентными к лечению) ингибитором BRAF. В одном воплощении мутация резистентности возникает после воздействия вемурафениба.

Термин "мутации BRAF III класса" относится к мутациям BRAF, отличным от V600, которые функционируют как RAS-зависимые активированные димеры BRAF и/или CRAF. Неограничивающие

примеры мутаций BRAF III класса включают G466A, G466E, G466R, G466V, D594A, D594E, D594G, D594H, G594N, D287H, V549L, S467A, S467E, S467L, G469E, N581S, N581I, F595L, G596A, G596C, G596D, G596R и K483M.

Термин "слияние BRAF" относится к транслокации гена BRAF, которая приводит к экспрессии слитого белка. В одном варианте осуществления BRAF-ассоциированная опухоль или BRAF-ассоциированный рак имеют 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.

Использованный здесь термин "BRAF-ассоциированная опухоль" или "BRAF-ассоциированный рак" относится к опухолям или видам рака, связанным с мутацией BRAF или имеющим ее, и включает опухоли, имеющие мутацию BRAF V600 I класса, например мутацию BRAF V600E или V600K, и опухоли, имеющие мутацию BRAF II класса. BRAF-ассоциированные опухоли включают как доброкачественные BRAF-ассоциированные опухоли, так и злокачественные BRAF-ассоциированные опухоли (то есть BRAF-ассоциированные виды рака).

Использованный здесь термин "опухоль" относится к аномальному росту ткани, который возникает в результате неконтролируемой, обычно быстрой клеточной пролиферации. Опухоль может представлять собой доброкачественную опухоль (нераковую) или злокачественную опухоль (то есть раковую). Опухоль может представлять собой солидную опухоль или гемобластоз (то есть гематологическую опухоль, также известную как рак крови).

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

Термин "BRAF дикого типа" описывает нуклеиновую кислоту BRAF (например, ген BRAF или мРНК BRAF) или белок BRAF, который обнаруживают у субъекта, у которого нет BRAF-ассоциированного заболевания, например BRAF-ассоциированного рака (и у которого возможно также нет повышенного риска развития BRAF-ассоциированного заболевания и/или у которого не предполагается наличие BRAF-ассоциированного заболевания), или который обнаруживают в клетке или ткани, взятой у субъекта, у которого нет BRAF-ассоциированного заболевания, например BRAF-ассоциированного рака (и возможно также нет повышенного риска развития BRAF-ассоциированного заболевания и/или у которого не предполагается наличие BRAF-ассоциированного заболевания).

Термин "регуляторный орган" относится к органу страны, обладающему правом одобрения медицинского применения фармацевтических агентов в указанной стране. Например, неограничивающим примером регуляторного органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Здесь предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. Например, здесь предложены способы лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (а) обнаружение мутации BRAF в образце, взятом у субъекта; и (б) введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях мутация BRAF представляет собой мутацию I класса. В некоторых воплощениях мутация BRAF I класса представляет собой BRAF V600E. В некоторых воплощениях мутация BRAF представляет собой мутацию II класса. В некоторых воплощениях мутация II класса представляет собой мутацию, отличную от V600. В некоторых воплощениях мутация, отличная от V600, представляет собой G469A. В некоторых воплощениях мутация II класса представляет собой вариант сплайсинга BRAF V600E. В некоторых воплощениях вариант сплайсинга BRAF V600E представляет собой pB1BRAF(V600E).

В некоторых воплощениях любого из описанных здесь способов применения BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых воплощениях опухоль является интракраниальной. В некоторых воплощениях опухоль является экстракраниальной. В некоторых воплощениях любого из описанных здесь способов применения BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (то есть BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях любого из описанных здесь способов применения 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 мочевого пузыря, рак яичников (карциному яичников), рак ЦНС (включая глиомы и LMD (лептоменингеальное заболевание)), рак костей, рак ануса, анального канала или аноректума, ангиосаркому, аденокистозную карциному, рак аппендикса, рак глаза, рак желчных протоков (холангиокарциному), рак шейки матки, протоковую карциному *in situ*, рак эндометрия, рак желчного пузыря, рак печени и желчевыводящих путей, рак гепатопанкреатобилиарной зоны, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак ротовой полости, рак полости рта, лейкоз, рак губы, рак ротоглотки, рак носа, полости носа или среднего уха, рак вульвы, рак пищевода, рак пищеводно-желудочного перехода, рак шейки матки, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, рак гортаноглотки, рак почки, рак гортани, рак печени, рак носоглотки, неходжкинскую лимфому, рак периферической нервной системы (например, нейробластому), нейроэндокринный рак, рак поджелудочной железы, брюшины, плазмаклеточную опухоль, рак сальника и брыжейки, рак глотки, рак предстательной железы, рак почки (например, почечно-клеточный рак (RCC)), рак тонкого кишечника, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак желудка, рак яичек, рак матки, рак мочеточника или рак мочевого пузыря.

В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак ЦНС, меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, почечно-клеточный рак или первичную опухоль головного мозга.

В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой экстракраниальный рак, выбранный из меланомы, колоректального рака, рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников и нейробластомы. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой меланому. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак щитовидной железы. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак яичников. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой нейробластому.

В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой интракраниальный рак (рак головного мозга). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак ЦНС.

В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак с наличием мутации BRAF I класса. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак с наличием мутации BRAF V600E или BRAF V600K. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак с наличием мутации BRAF V600E или BRAF V600K выбран из меланомы, колоректального рака, рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, почечно-клеточного рака и их метастатических форм рака, и первичных опухолей головного мозга. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак с наличием мутации BRAF V600E или BRAF V600K представляет собой опухоль ЦНС. В некоторых воплощениях опухоль ЦНС представляет собой злокачественную опухоль (рак ЦНС). В некоторых воплощениях злокачественная опухоль представляет собой метастатический рак ЦНС. В некоторых воплощениях метастатический рак ЦНС выбран из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака, метастатического немелкоклеточного рака легкого, метастатического рака щитовидной железы и метастатического рака яичников. В некоторых воплощениях опухоль ЦНС является интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD.

В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак с наличием мутации BRAF II класса. В одном воплощении рак с наличием мутации BRAF II класса выбран из рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, аденокистозной карциномы, рака аппендикса, рака тонкой кишки, нейроэндокринного рака желудочно-кишечного тракта, плоскоклеточного рака головы и шеи, ангиосаркомы, рака мочевого пузыря, плазмаклеточной опухоли, рака печени и желчевыводящих путей, рака гепатопанкреатобилиарной зоны, рака яичников, рака эндометрия, нейроэндокринного рака, холангиокарциномы, рака пищеводно-желудочного перехода, саркомы мягких тканей, лейкоза, неходжкинской лимфомы и рака ЦНС (например, глиомы). В одном воплощении рак имеет мутацию BRAF G469A.

В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак с наличием мутации BRAF III класса. В одном воплощении рак с наличием мутации BRAF III класса выбран из меланомы, рака тонкой кишки, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака эндометрия, рака шейки матки, лейкоза, рака мочевого пузыря, неходжкинской лимфомы, глиомы, рака яичников, рака предстательной железы, рака печени и желчевыводящих путей, рака пищеводно-желудочного перехода, саркомы мягких тканей и рака молочной железы. В одном воплощении рак имеет мутацию BRAF G466V или BRAF D594G. В одном воплощении рак имеет мутацию BRAF G466V. В одном воплощении рак имеет мутацию BRAF D594G.

В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль имеет 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 ганглиogliому головного мозга, пилоцитарную 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.

В одном воплощении BRAF-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	десмопластическую инфантильную ганглиogliому 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 астроцитома головного мозга	первичная	<i>AKAP9-BRAF</i>
глиома	плеоморфная ксантоастроцитома головного мозга	первичная	<i>CCDC6-BRAF</i>
глиома	плеоморфная ксантоастроцитома 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>MKRNI-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	шпицеидная меланома кожи	первичная	<i>TRIM24-BRAF</i>
меланома	нешпицеидная меланома слизистой оболочки	метастатическая	<i>ZNF767-BRAF</i>
меланома	нешпицеидная меланома кожи	метастатическая	<i>CCDC91-BRAF</i>
меланома	шпицеидная меланома кожи	первичная	<i>DYNC112-BRAF</i>
меланома	шпицеидная меланома кожи	метастатическая	<i>AKAP9-BRAF</i>
меланома	шпицеидная меланома кожи	метастатическая	<i>ZKSCAN1-BRAF</i>

меланома	меланома неизвестной первичной локализации	метастатическая	<i>GTF2I-BRAF</i>
меланома	нешпицидная меланома кожи	метастатическая	<i>AGAP3-BRAF</i>
меланома	шпицидная меланома кожи	метастатическая	<i>AGK-BRAF</i>
меланома	шпицидная меланома кожи	метастатическая	<i>MZT1-BRAF</i>
меланома	нешпицидная меланома кожи	первичная	<i>RAD18-BRAF</i>
меланома	шпицидная меланома кожи	метастатическая	<i>CUX1-BRAF</i>
меланома	шпицидная 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>JHDMID-BRAF</i>

Термин "метастазирование" является известным в данной области техники термином, который относится к распространению раковых клеток из места, где они впервые образовались (первичный очаг), в один или более чем один другой очаг у субъекта (один или более чем один вторичный очаг). При метастазировании раковые клетки отделяются от исходной (первичной) опухоли, перемещаются через кровь или лимфатическую систему и образуют новую опухоль (метастатическую опухоль) в других органах или тканях организма. Новая, метастатическая опухоль включает те же или похожие раковые клетки, что и первичная опухоль. Во вторичном очаге опухолевая клетка может пролиферировать и начать рост или колонизацию вторичной опухоли в этом отдаленном участке.

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

В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль ЦНС (то есть BRAF-ассоциированный рак ЦНС). Термин "ЦНС рак" или "рак ЦНС", используемый здесь взаимозаменяемо, относится к раку (то есть злокачественной опухоли) ЦНС, включающему виды рака головного мозга (также известные как интракраниальные опухоли), виды рака спинного мозга и виды рака мозговых оболочек, окружающих головной и спинной мозг. Термин "BRAF-ассоциированный рак ЦНС" относится к раку ЦНС, связанному с мутацией BRAF или имеющему ее. Рак ЦНС включает метастатические формы рака головного мозга и злокачественные первичные опухоли головного мозга.

В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга. BRAF-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 BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатическую меланому, метастатический колоректальный рак или метастатический немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатическую меланому. В одном воплощении BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический колоректальный рак. В одном воплощении BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении BRAF-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 BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой рак почки. В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге (то есть метастатический рак головного мозга). В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированную метастатическую меланому с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический немелкоклеточный рак легкого с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный ме-

тастатический рак яичника с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак щитовидной железы с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированную нейробластому с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге.

Лептоменингеальные метастазы (лептоменингеальное заболевание (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 BRAF-ассоциированное LMD. В одном воплощении метастатический рак представляет собой интракраниальное BRAF-ассоциированное LMD. В одном воплощении метастатический рак представляет собой экстракраниальное BRAF-ассоциированное LMD. BRAF-ассоциированными видами рака с наивысшей частотой встречаемости лептоменингеальных метастазов являются рак легкого и меланома. В одном воплощении BRAF-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов меланомы (то есть LMD представляет собой метастатическую меланому). В одном воплощении BRAF-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов колоректального рака (то есть LMD представляет собой метастатический колоректальный рак). В одном воплощении BRAF-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов немелкоклеточного рака легкого (то есть LMD представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого).

В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак с наличием мутации BRAF V600E или BRAF V600K. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников или нейробластому. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников или нейробластому, каждый из которых имеет мутацию BRAF V600E или BRAF V600K. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой колоректальный рак. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой колоректальный рак с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак щитовидной железы. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак щитовидной железы с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой немелкоклеточный рак легкого с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак яичников. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак яичников с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой нейробластому. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой нейробластому с наличием мутации BRAF V600E или мутации BRAF V600K.

В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак с наличием мутации II класса. В одном воплощении мутация II класса представляет собой мутацию, отличную от V600. В одном воплощении мутация, отличная от V600, представляет собой G469A, G469R, G469V, K601E, K601N, K601T, L597Q или L597V. В одном воплощении мутация, отличная от V600, представляет собой G469A. В одном воплощении мутация II класса представляет собой вариант сплайсинга BRAF. В одном воплощении в варианте сплайсинга BRAF отсутствуют экзоны 4-8 (также известен как p61BRAF(V600E)), экзоны 4-10, экзоны 2-8 или экзоны 2-10. В одном воплощении вариант сплайсинга BRAF представляет собой p61BRAF(V600E). Неограничивающие примеры BRAF-ассоциированных видов рака с наличием

мутаций II класса включают рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), меланому, колоректальный рак, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак предстательной железы, аденокистозную карциному, рак аппендикса, рак тонкой кишки, плоскоклеточный рак головы и шеи, ангиосаркому, рак мочевого пузыря, плазмаклеточную опухоль, рак гепатопанкреатобилиарной зоны, рак яичников, нейроэндокринный рак, холангиокарциному и опухоли ЦНС.

В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированную опухоль ЦНС. В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированную первичную опухоль головного мозга. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга представляет собой злокачественную первичную опухоль головного мозга. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга представляет собой доброкачественную первичную опухоль головного мозга. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга имеет мутацию I класса. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга имеет мутацию BRAF V600. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга имеет мутацию BRAF V600E или BRAF V600K. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга имеет мутацию II класса. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга имеет мутацию II класса, выбранную из G469A, G469R, G469V, K601E, K601N, K601T, L597Q и L597V. В одном воплощении первичная опухоль головного мозга имеет мутацию G469A. 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 классифицируют по клеточной активности и агрессивности по шкале, включающей I степень (доброкачественные опухоли ЦНС) и II-IV степени (злокачественные опухоли ЦНС):

Глиома I степени (пилочитарная 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 (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 глиобластома 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 BRAF-ассоциированная первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому с наличием мутации I класса. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому с наличием мутации II класса.

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 нейроэпителиальную опухоль (DNT), пилочитарную астроцитому, олигодендроглиому, смешанную олигоастроцитому, анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, анапластическую смешанную олигоастроцитому, диффузную астроцитому, эпендимому, плеоморфную ксантоастроцитому (PXA), ганглиоглиому, глиосаркому или анапластическую ганглиоглиому. В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную первичную опухоль головного мозга.

В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак периферической нервной системы. В одном воплощении рак периферической нервной системы представляет собой нейробластома. В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак.

Было обнаружено, что некоторые соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III,

формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют хорошую способность проникать в головной мозг и/или ЦНС, и/или демонстрируют низкий эффлюкс. Такие соединения способны проходить через BBB и могут быть применимы при ингибировании киназы BRAF в головном мозге и/или других структурах ЦНС.

Соответственно, некоторые соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли, описанные здесь, также могут быть использованы для лечения BRAF-ассоциированных опухолей ЦНС. Например, лечение субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью ЦНС может включать введение (например, пероральное введение) субъекту соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС имеет мутацию BRAF V600. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС имеет мутацию BRAF V600E и/или V600K. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС имеет мутацию BRAF V600E. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС имеет мутацию BRAF V600K. В некоторых воплощениях субъект ранее получал лечение с помощью одного или более чем одного другого вида противоопухолевой терапии, например с помощью противоопухолевого агента, хирургического вмешательства и/или лучевой терапии, например, как описано ниже. В некоторых воплощениях субъект получает лечение соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с одним или более чем одним другим противоопухолевым видом терапии, например противоопухолевым агентом, хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, например, как описано ниже. В некоторых воплощениях субъект получает лечение с помощью одного или более чем одного другого противоопухолевого вида терапии например противоопухолевого агента, хирургического вмешательства и/или лучевой терапии, после введения соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, например, как описано ниже.

В некоторых воплощениях любых способов, описанных здесь, опухоль представляет собой BRAF-ассоциированную опухоль ЦНС, и способ включает введение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой опухоль ЦНС. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль ЦНС представляет собой злокачественную опухоль ЦНС (рак ЦНС). В некоторых воплощениях злокачественная опухоль ЦНС представляет собой метастатический рак ЦНС. В некоторых воплощениях метастатический рак ЦНС представляет собой метастатическую меланому. В некоторых воплощениях метастатический рак ЦНС представляет собой колоректальный рак. В некоторых воплощениях метастатический рак ЦНС представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В некоторых воплощениях метастатический рак ЦНС представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В некоторых воплощениях метастатический рак ЦНС представляет собой метастатический рак яичников. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль ЦНС представляет собой LMD. В некоторых воплощениях LMD является интракраниальным. В некоторых воплощениях LMD представляет собой метастатическую меланому. В некоторых воплощениях LMD представляет собой метастатический колоректальный рак. В некоторых воплощениях LMD представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых воплощениях первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 2 степени. В некоторых воплощениях первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 3 степени. В некоторых воплощениях первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 4 степени. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль ЦНС представляет собой доброкачественную опухоль. В некоторых воплощениях доброкачественная опухоль ЦНС представляет собой папиллярную краниофарингиому, менингиому (включая рабдоидную менингиому), атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль или дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (DNT). В некоторых воплощениях соединение выбрано из соединения по примерам 1-164 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 некоторых воплощениях соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют высокую клеточную проницаемость. Способы определения проницаемости соединения могут быть установлены согласно анализу, описанному в примере В, а коэффициенты проницаемости для соединений формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V представлены в табл. В1.

Некоторые соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют низкий эффлюкс. In vitro способы оцен-

ки того, являются ли соединения субстратами эффлюксных транспортеров, гликопротеина-P (P-gr или белок множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1)) и белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), описаны в примере В, и коэффициенты эффлюкса соединений формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V представлены в табл. В2. В одном воплощении соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли имеют коэффициент эффлюкса не более 3,5 при тестировании в клетках, которые экспрессируют P-gr. В одном воплощении соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли имеют коэффициент эффлюкса не более 3,5 при тестировании в клетках, которые экспрессируют P-gr, и коэффициент эффлюкса не более 5,5 при тестировании в клетках, экспрессирующих BCRP.

В некоторых воплощениях некоторые соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют соотношения головной мозг (несвязанная концентрация)/плазма крови (несвязанная концентрация) от среднего до высокого (то есть соотношения от среднего до высокого несвязанной концентрации в головном мозге/плазме крови). Способность соединения проникать через BBB субъекта (например, человека) может быть определена на подходящей животной модели (например, на грызуне, таком как мышь). Например, способность некоторых соединений формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V проникать через BBB 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. С. Соотношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме крови равные 0,3 или больше являются доказательством значительной степени свободного проникновения в ЦНС.

Соответственно, в некоторых воплощениях способы по настоящему изобретению включают способы лечения BRAF-ассоциированного рака ЦНС у нуждающегося в этом субъекта. В одном воплощении способ включает введение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли таким образом, чтобы по меньшей мере часть соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V проникла через BBB, как продемонстрировано в подходящей животной модели. В некоторых воплощениях соотношение головной мозг/плазма суммарного количества лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,3 после введения (например, перорального или внутривенного введения) субъекту. Следует отметить, что процентное содержание соединения, которое проникает через BBB, рассчитывают 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 соотношения концентраций. То есть, если (AUC_{0-24h}) для соединения составляет 30 нг/мл в головном мозге и 70 нг/мл в плазме крови, то процентное содержание соединения, которое проникает через BBB, составляет 30% (30 нг/мл в головном мозге, разделенное на общую концентрацию (30 нг/мл+70 нг/мл)) (то есть соотношение головной мозг/плазма составляет 0,30). В некоторых воплощениях проценты вычисляют 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}).

Мутации в гене BRAF были идентифицированы в злокачественных меланом, папиллярных карциномах щитовидной железы, колоректальных карциномах, немелкоклеточной карциноме легкого (NSCLC) и карциномах яичника и в их метастатических опухолях и в первичных опухолях головного мозга (Davies et al., 2002). Например, мутации BRAF наблюдали в многочисленных метастатических опухолях ЦНС, включая метастазы меланомы в головном мозге (Flaherty KT, et al., Nat Rev Cancer (2012) 12(5):349-61), метастазы колоректального рака в головном мозге и метастазы немелкоклеточного рака легкого в головном мозге (Berghoff, AS, Preusser M., Curr Opin Neurol (2014) 27(6):689-696), папиллярного рака щитовидной железы (Kim, WW et al., J Otolaryngol Head Neck Surg. 2018; 47: 4) и рака яичников (Grisham RN., et al., Cancer. 2013;119:548-554).

Мутации 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, AS, 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)), в детской и взрослой популяциях.

Мутации BRAF также наблюдали в доброкачественных первичных опухолях головного мозга, например в астроцитомах II степени согласно классификации ВОЗ, плеоморфных ксантоастроцитомах (PXA) II степени согласно классификации ВОЗ, плеоморфных ксантоастроцитомах с анаплазией, пилоцитарной астроцитоме (PA), папиллярных краниофарингиомах, ганглиоглиомах, астробластомах, пилоцитарных астроцитомах, атипичных тератоидных/рабдоидных опухолях, рабдоидных менингиомах (Berghoff, AS, 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 нейроблостомах (Eleveld, TF, 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 BRAF-ассоциированная опухоль, например, любая из приведенных в примерах BRAF-ассоциированных опухолей, раскрытых здесь, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции, как определено здесь. В некоторых воплощениях у субъекта была выявлена или диагностирована BRAF-ассоциированная опухоль с помощью использования одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, теста или анализа для идентификации мутации BRAF у субъекта или в биопсийном образце, взятом у субъекта, или посредством проведения любого из не являющихся ограничивающими примерами анализов, описанных здесь. В некоторых воплощениях тест или анализ предложен в виде набора. В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль может представлять собой рак с наличием одной или более чем одной мутации BRAF I класса (например, V600E и/или V600K). В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль может представлять собой рак с наличием одной или более чем одной мутации II класса (например, G469A). В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V представляет собой соединение, выбранное из Примеров 1-164, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (то есть BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатическую меланому. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак яичников. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС. В некоторых воплощениях рак выбран из рака легких (например, немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, аденокистозной карциномы, рака аппендикса, рака тонкой кишки, плоскоклеточного рака головы и шеи, ангиосаркомы и опухолей ЦНС. В некоторых воплощениях соединение выбрано из соединения по примерам 1-164 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях субъект является взрослым субъектом. В некоторых воплощениях субъект является субъектом детского возраста.

Также предложены способы лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: (а) обнаружение BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях этих способов опухоль представляет собой доброкачественную BRAF-ассоциированную опухоль. В некоторых воплощениях этих способов опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль. В некоторых воплощениях этих способов опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из злокачественных BRAF-ассоциированных опухолей, описанных здесь), и этот способ дополнительно включает проведение для субъекта одного или более чем одного вида дополнительной противораковой терапии, например хирургического вмешательства (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли), и/или лучевой терапии, и/или введения противоопухолевого агента. В некоторых воплощениях этих способов опухоль представляет собой доброкачественную BRAF-ассоциированную опухоль, например доброкачественную BRAF-ассоциированную опухоль ЦНС, и этот способ дополнительно включает проведение для субъекта одного или более чем одного вида дополнительной противораковой терапии, например хирургического вмешательства (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли), и/или лучевой те-

рапии, и/или введения противоопухолевого агента. В некоторых воплощениях у субъекта была выявлена BRAF-ассоциированная опухоль с помощью использования одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, теста или анализа для идентификации мутации BRAF у субъекта или в биопсийном образце, взятом у субъекта (например, биопсия ткани или жидкости), или посредством проведения любого из не являющихся ограничивающими примерами анализов, описанных здесь. В некоторых воплощениях тест или анализ предложен в виде набора. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (то есть BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатическую меланому.

В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак яичников. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС. В некоторых воплощениях рак выбран из рака легких (например, немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, аденокистозной карциномы, рака аппендикса, рака тонкой кишки, плоскоклеточного рака головы и шеи, ангиосаркомы и опухолей ЦНС. В некоторых воплощениях соединение выбрано из соединения по примерам 1-164 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях субъект является взрослым субъектом. В некоторых воплощениях субъект является субъектом детского возраста.

Также предложены способы лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль, включающие проведение анализа образца, взятого у субъекта, с целью определения, что субъект имеет опухоль с наличием мутации BRAF, и введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции субъекту, у которого установлено наличие мутации BRAF. В некоторых воплощениях этих способов BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (то есть BRAF-ассоциированный рак), и этот способ дополнительно включает проведение для субъекта одного или более чем одного вида другой противораковой терапии, например хирургического вмешательства (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли), и/или лучевой терапии, и/или лечения противоопухолевым агентом. В некоторых воплощениях этих способов субъект ранее получал другое противоопухолевое лечение, например хирургическое вмешательство (например, по меньшей мере частичную резекцию опухоли), и/или лучевую терапию, и/или лечение противоопухолевым агентом. В некоторых воплощениях субъект представляет собой субъект с подозрением на наличие BRAF-ассоциированной опухоли, у субъекта присутствует один или более чем один симптом BRAF-ассоциированной опухоли, или субъект имеет повышенный риск развития BRAF-ассоциированной опухоли. В некоторых воплощениях в анализе используют секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимию или анализ Break Apart FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ* с использованием зонда Break Apart). В некоторых воплощениях анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например одобренный FDA набор. В некоторых воплощениях анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых воплощениях биопсия представляет собой биопсию ткани. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак ЦНС, и биопсия представляет собой биопсию жидкости (например, CSF (спинномозговой жидкости)). В некотором воплощении рак представляет собой рак ЦНС, и биопсия представляет собой биопсию ткани (например, образец опухоли, полученный во время традиционной хирургической операции или стереотактической игольной биопсии, например стереотактической игольной биопсии, руководствуясь КТ- или МРТ-сканированием). Дополнительные, не являющиеся ограничивающими анализы, которые могут быть использованы в этих способах, описаны здесь. Дополнительные анализы также известны в данной области техники. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (то есть BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатическую меланому. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак лег-

кого. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак яичников. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС. В некоторых воплощениях рак выбран из рака легких (например, немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, аденокистозной карциномы, рака аппендикса, рака тонкой кишки, плоскоклеточного рака головы и шеи, ангиосаркомы и опухолей ЦНС. В некоторых воплощениях субъект является взрослым субъектом. В некоторых воплощениях субъект является субъектом детского возраста.

Также предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, у которого выявлена или диагностирована BRAF-ассоциированная опухоль, посредством стадии проведения анализа (например, анализа *in vitro*) образца, взятого у субъекта, для определения наличия у субъекта мутации BRAF, где присутствие мутации BRAF указывает на наличие у субъекта BRAF-ассоциированной опухоли. Также предложено применение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, у которого выявлена или диагностирована BRAF-ассоциированная опухоль, посредством стадии проведения анализа образца, взятого у субъекта, для определения присутствует ли у субъекта мутация BRAF, которая указывает на наличие у субъекта BRAF-ассоциированной опухоли. Некоторые воплощения любого из способов и применений, описанных здесь, дополнительно включают запись в истории болезни субъекта (например, на машиночитаемом носителе), что субъекту, у которого в результате проведения анализа установлено наличие мутации BRAF, следует вводить соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль или содержащую его фармацевтическую композицию. В некоторых воплощениях в анализе используют секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимию или анализ Break Apart FISH. В некоторых воплощениях анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например одобренный FDA набор. В некоторых воплощениях анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (то есть BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатическую меланому. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак яичников. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС. В некоторых воплощениях рак выбран из рака легких (например, немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, аденокистозной карциномы, рака аппендикса, рака тонкой кишки, плоскоклеточного рака головы и шеи, ангиосаркомы и опухолей ЦНС. В некоторых воплощениях субъект является взрослым субъектом. В некоторых воплощениях субъект является субъектом детского возраста.

Также предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, или субъекта, у которого выявлено или диагностировано наличие BRAF-ассоциированной опухоли. Также предложено применение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, у которого выявлено или диагностировано наличие BRAF-ассоциированной опухоли при использовании одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, набора для выявления мутации BRAF у субъекта или в биопсийном образце, взятом у субъекта. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-

ассоциированную опухоль (то есть BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатическую меланому. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак яичников. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС. В некоторых воплощениях рак выбран из рака легких (например, немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, аденокарциномы, рака аппендикса, рака тонкой кишки, плоскоклеточного рака головы и шеи, ангиосаркомы и опухолей ЦНС. В некоторых воплощениях субъект является взрослым субъектом. В некоторых воплощениях субъект является субъектом детского возраста.

В некоторых воплощениях любого из способов или применений, описанных здесь, анализ, используемый для определения наличия у субъекта мутации BRAF при использовании образца, взятого у субъекта, может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ Break Apart FISH, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS (сортировка клеток с активированной флуоресценцией), нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (полимеразная цепная реакция) (например, ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) и количественная ОТ-ПЦР в реальном времени). Как известно в данной области техники, анализы обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В анализах могут быть использованы другие способы обнаружения, известные в данной области техники для обнаружения мутаций BRAF. В некоторых воплощениях образец представляет собой биологический образец или биопсийный образец (например, залитый в парафин биопсийный образец), взятый у субъекта. В некоторых воплощениях субъектом является субъект, у которого подозревают наличие BRAF-ассоциированной опухоли, субъект, имеющий один или более чем один симптом BRAF-ассоциированной опухоли, и/или субъект, который имеет повышенный риск развития BRAF-ассоциированной опухоли.

В некоторых воплощениях биопсия представляет собой биопсию опухоли (например, образец опухоли, полученный во время традиционной хирургической операции или стереотактической игольной биопсии, например стереотаксической 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.

В некоторых воплощениях мутация BRAF может быть идентифицирована 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 некоторых воплощениях жидкостные биопсии могут быть использованы для выявления наличия мутации BRAF на более ранней стадии, чем традиционные способы. В некоторых воплощениях 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 некоторых воплощениях жидкостная биопсия может быть использована для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток (CTC). В некоторых воплощениях жидкостная биопсия может быть использована для обнаружения внеклеточной ДНК. В некоторых воплощениях 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 ПНП, цифровая ПНП или микроматричный анализ, но не ограничиваясь ими) может быть использован для выявления мутации BRAF.

В некоторых воплощениях мутация BRAF, выявленная с использованием жидкостной биопсии, также присутствует в раковой клетке, которая присутствует у субъекта (например, в опухоли). В некоторых воплощениях любой из типов мутаций BRAF может быть обнаружен с использованием жидкостной

биопсии. В некоторых воплощениях генетическая мутация, идентифицированная посредством жидкостной биопсии, может быть использована для идентификации субъекта как кандидата для конкретного лечения. Например, обнаружение мутации BRAF у субъекта может указывать на то, что субъект будет реагировать на лечение, которое включает введение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли.

"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 различными способами, известными в данной области техники, такими, 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 различными способами, известными в данной области техники, такими, 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 некоторых воплощениях 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 некоторых воплощениях 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 некоторых воплощениях 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, уменьшается(ются) в большом количестве или не обнаруживается(ются)). В некоторых воплощениях лечение, проводимое субъекту, может включать соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы отдельно или в комбинации с одной или более чем одной другой формой лечения для лечения субъекта со злокачественной опухолью. Например, соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы также в комбинации с одним или более чем одним видом дополнительной противоопухолевой терапии, например хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или введением противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия. В одном воплощении лечение субъекта с BRAF-ассоциированной злокачественной опухолью соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с одним или более чем одним видом дополнительной противоопухолевой терапии, например хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или введением противоопухолевого агента, может иметь повышенную терапевтическую эффективность по сравнению с лечением того же субъекта или аналогичного субъекта соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью в качестве монотерапии.

Соответственно, в одном воплощении здесь предложены способы лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью (например, любой из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающие: введение субъекту (1) терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии, или (2) терапевтически эффективного количества соединения форму-

лы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более чем одним видом дополнительной противоопухолевой терапии. В одном воплощении здесь предложен способ лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью (например, любой из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени, когда субъекту проводят вторую противоопухолевую терапию в течение указанного периода времени. В одном воплощении вторая противоопухолевая терапия представляет собой второй противоопухолевый агент.

Также здесь предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в комбинации с дополнительной противоопухолевой терапией. Также здесь предложена дополнительная противоопухолевая терапия для применения в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью.

Также здесь предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли посредством совместного введения с дополнительной противоопухолевой терапией. Также здесь предложена дополнительная противоопухолевая терапия для применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли посредством совместного введения с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых воплощениях субъекту проводят одну или более чем одну противоопухолевую терапию, отличную от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, до введения соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях одна или более чем одна противоопухолевая терапия выбрана из хирургического вмешательства, и/или лучевой терапии, и/или противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия. Например, в некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут по меньшей мере частичной резекции опухоли до введения соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях 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, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лучевой терапии до введения соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лечению одним или более чем одним противоопухолевым агентом, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, до введения соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях субъект имеет рак, который является резистентным или нетолерантным по отношению к предыдущей терапии.

Соответственно, в некоторых воплощениях здесь предложены способы лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью, включающие (1) проведение одной или более чем одной противоопухолевой терапии указанному субъекту в течение определенного периода времени и (2) после (1) введение (а) соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии или (б) соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одной или более чем одной дополнительной противоопухолевой терапией.

В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены до проведения одной или более чем одной противоопухолевой терапии (например, хирургического вмешательства, лучевой терапии и/или введения противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия) для лечения субъекта с опухолью. Например, в некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут по меньшей мере частичной резекции опухоли после введения соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лучевой терапии после введения соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лечению соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью до введения одного или более чем одного противоопухолевого агента, отличного от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью.

мой соли. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-164, или его фармацевтически приемлемую соль.

Соответственно, в некоторых воплощениях здесь предложены способы лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью, включающие (1) введение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени и (2) после указанного периода времени проведение одной или более чем одной противоопухолевой терапии. Например, нуждающемуся в этом субъекту можно ввести одну или более чем одну дозу соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени и затем подвергнуть по меньшей мере частичной резекции опухоли. В некоторых воплощениях лечение одной или более чем одной дозой соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли сокращает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку) перед по меньшей мере частичной резекцией опухоли. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-164, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых воплощениях любого из описанных выше способов дополнительная противоопухолевая терапия представляет собой хирургическое вмешательство, лучевую терапию и/или введение противоопухолевого агента, который работает по тому же или другому механизму действия.

Неограничивающие примеры дополнительных противоопухолевых агентов, которые могут быть использованы в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, включают ингибиторы MEK (митоген-активируемая протеинкиназа/регулируемая внеклеточными сигналами киназа), ингибиторы BRAF (например, ингибиторы BRAF, отличные от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V), ингибиторы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), ингибиторы HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2) и/или HER3 (рецептор эпидермального фактора роста человека 3), ингибиторы Ax1, ингибиторы PI3K (фосфоинозитид-3-киназа) и 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, но не ограничиваются ими.

В одном воплощении противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой направленно воздействующий терапевтический агент. Использованный здесь термин "направленно воздействующий терапевтический агент" относится к молекуле, которая блокирует рост раковых клеток, мешая целенаправленным специфическим молекулам, необходимым для канцерогенеза и роста опухоли, а не просто мешая всем быстро делящимся клеткам (например, при традиционной цитотоксической химиотерапии), и включает терапевтические агенты, направленно воздействующие на рецепторную тирозинкиназу, 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 некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор MEK. В одном воплощении ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб, рефаметиниб, мирдаметиниб, 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид (CI-1040), 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]-пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733) или его фармацевтически приемлемую соль. Дополнительные примеры ингибиторов MEK включают соединения, раскрытые в WO 03/077914, WO 2005/023759, WO 2005/051301, US 7517994, US 7732616, WO 2005/051906, WO 2005/051302, WO 2005/051300 и WO 2007/044084. В некоторых воплощениях ингибитор MEK представляет собой биниметиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой другой ингибитор BRAF, отличный от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V. Неограничивающие примеры других ингибиторов BRAF включают энкорафениб, дабрафениб и вемурафениб, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамид (PLX4720), (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид (PLX8394) и их фармацевтически приемлемые соли, и 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-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 приемлемую соль.

В одном воплощении ингибитор BRAF представляет собой энкорафениб или его фармацевтически приемлемую соль. В другом 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. Дополнительные примеры ингибиторов BRAF известны в данной области техники.

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор EGFR. Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR включают цетуксимаб (Erbix®), панитумумаб (Vectibix®), осимертиниб (мерелектиниб, Tagrisso®), эрлотиниб (Tarceva®), гефитиниб (Iressa®), нецитумумаб (Portrazza™), нерлатиниб (Nerlynx®), лапатиниб (Tykerb®), вандетаниб (Caprelsa®), бригабиниб (Alunbrig®) и ингибиторы EGFR, раскрытые в публикациях PCT №№ WO 2019/071351 и WO 2017/117680, оба из которых включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте. Дополнительные примеры ингибиторов EGFR известны в данной области техники. В одном воплощении ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор HER2 и/или HER3. Неограничивающие примеры ингибиторов HER2 и/или HER3 включают лапатиниб, канертиниб, (E)-2-метокси-N-(3-(4-(3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)-фениламино)хиназолин-6-ил)аллил)ацетамид (CP-724714), сапитиниб, 7-[[4-[(3-этилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE788), ирбинитиниб (тукатиниб), позитиниб, N-[4-[1-[4-(4-ацетил-1-пиперазинил)циклогексил]-4-амино-3-пиразоло[3,4-d]-пиримидинил]-2-метоксифенил]-1-метил-2-индолкарбоксамид (KIN001-111), 7-циклопентил-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин (KIN001-051), 6,7-диметокси-N-(4-феноксифенил)хиназолин-4-амин (KIN001-30), дазатиниб и бозутиниб.

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор Ax1. Неограничивающие примеры ингибиторов Ax1 включают бемцентиниб, YW327.6S2 (моноклональное антитело), GL21.T (рецептор-ловушка), 2-(5-хлор-2-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фениламино)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензолсульфонамид (TP-0903), 3-[2-[[3-фтор-4-(4-метил-1-пиперазинил)-фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-бензолацетонитрил (SGI-7079), гилтеритиниб, бозутиниб, кабозантиниб, сунитиниб, форотиниб, амуватиниб, глесатиниб, N-(4-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (BMS777607), мерестиниб, (Z)-3-((3-((4-(морфолинometил)-1H-пиррол-2-ил)метил)-2-оксоиндолин-5-ил)метил)-тиазолидин-2,4-дион (S49076) и (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбина-

ции с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор SOS1. Неограничивающие примеры ингибиторов SOS1 включают ингибиторы, раскрытые в публикации PCT № WO 2018/115380, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей ее полноте.

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, 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-4H-хромен-6-карбоксамид (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-метоксипиримидин-3-ил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF-04691502), дувелисиб (ABBV-954), N2-[4-оксо-4-[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолин-4-ий-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)-1H-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)пиразин-2-ил]-1-этил-1H-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-6H-[1,4]оксазино[4,3-e]пурин-2-ил]пиримидин-2-амин (GDC-0084), эверолимус, рапамацин, перифозин, сиролимус и темсиролимус.

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой иммунотерапевтическое средство. Термин "иммунотерапевтическое средство" относится к агенту, который модулирует иммунную систему. В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство может повышать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство может снижать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство может рекрутировать и/или усиливать активность иммунной клетки.

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой антигеновое терапевтическое средство (например, моноклональное антитело, конъюгированное антитело). В некоторых воплощениях антигеновое терапевтическое средство представляет собой бевацизумаб (Mvasti™, Avastin®), трастузумаб (Herceptin®), авелумаб (Bavencio®), ритуксимаб (Mab Thera™, Rituxan®), эдреколомаб (Panorex), даратумумаб (Darzalex®), оларатумаб (Lartruvo™), офатумумаб (Arzerra®), алемтузумаб (Campath®), цетуксимаб (Erbix™), ореговомаб, пембролизумаб (Keytruda®), динутиксимаб (Unituxin®), обинутузумаб (Gazyva®), тремелимумаб (CP-675,206), рамуцизумаб (Sugamza®), ублитуксимаб (TG-1101), панитумумаб (Vectibix®), элотузумаб (Empliciti™), нецитумумаб (Portrazza™), цирмтузумаб (UC-961), ибритумомаб (Zevalin®), исатуксимаб (SAR650984), нимотузумаб, фрезолимумаб (GC1008), лирилумаб (INN), могамулизумаб (Poteligeo®), фиклатузумаб (AV-299), деносумаб (Xgeva®), ганитумаб, урелумаб, пидилизумаб, аматуксимаб, блинатумомаб (AMG103; Blnicyto®) или мидостаурин (Rydapt).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство. В некоторых воплощениях конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой гемтузумаб озогамицин (Mylotarg™), инотузумаб озогамицин (Besponsa®), брентуксимаб ведотин (Adcetris®), адо-трастузумаб эмтанзин (TDM-1; Kadcyla®), мивретуксимаб соравтазин (IMGN853) или анетумаб равтанзин.

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, включает токсин. В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство представляет собой денн-лейкин дифтитокс (Ontak®).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой цитокиновое терапевтическое средство. В некоторых воплощениях цитокиновое терапев-

тическое средство представляет собой терапевтическое средство на основе интерлейкина 2 (IL-2), терапевтическое средство на основе интерферона альфа (IFN α), терапевтическое средство на основе гранулоцитарного колониеобразующего фактора (G-CSF), терапевтическое средство на основе интерлейкина 12 (IL-12), терапевтическое средство на основе интерлейкина 15 (IL-15), терапевтическое средство на основе интерлейкина 7 (IL-7) или терапевтическое средство на основе эритропоэтина альфа (EPO). В некоторых воплощениях терапевтическое средство на основе IL-2 представляет собой альдеслейкин (Proleukin®). В некоторых воплощениях терапевтическое средство на основе IFN α представляет собой IntronA® (Roferon-A®). В некоторых воплощениях терапевтическое средство на основе G-CSF представляет собой филграстим (Neupogen®).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство включает один или более чем один ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых воплощениях ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В некоторых воплощениях ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (Yervoy®) или тремелиумаб (CP-675,206). В некоторых воплощениях ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda®) или ниволумаб (Opdivo®). В некоторых воплощениях ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®) или дурвалумаб (Imfinzi™). В некоторых воплощениях ингибитор PD-1 представляет собой RN888 (сасанлимаб).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой иммунотерапевтическое средство на основе мРНК. В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство на основе мРНК представляет собой CV9104 (см., например, Rausch et al. (2014) *Human Vaccine Immunother* 10(11): 3146-52; и Kubler et al. (2015) *J. Immunother Cancer* 3:26).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой онколитическое вирусное терапевтическое средство. В некоторых воплощениях онколитическое вирусное терапевтическое средство представляет собой талимоген лагерпарепвек (T-VEC; Imlygic®).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой противораковую вакцину. В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой вакцину против папилломавируса человека (HPV). В некоторых воплощениях вакцина против HPV представляет собой Gardasil®, Gardasil9® или Cervarix®. В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой вакцину против вируса гепатита В (HBV). В некоторых воплощениях вакцина против HBV представляет собой Engerix-B®, Recombivax HB® или GI-13020 (Tarmogen®). В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой Twinrix® или Pediarix®. В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, лапулейцел-Г (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, гепкортеспенлисимут-L (Нерко-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac или виагенпуматуцел-L (HS-110).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой пептидную вакцину. В некоторых воплощениях пептидная вакцина представляет собой нелипепимут-S (E75) (NeuVax™), IMA901 или SurVaxM (SVN53-67). В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой иммуногенную персональную неоантигенную вакцину (см., например, Ott et al. (2017) *Nature* 547: 217-221; Sahin et al. (2017) *Nature* 547: 222-226). В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой RGS4K или NEO-PV-01. В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых воплощениях вакцина на основе ДНК представляет собой ДНК-вакцину маммаглобин-A (см., например, Kim et al. (2016) *OncoImmunology* 5(2): e1069940).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой клеточное иммунотерапевтическое средство (например, адоптивное Т-клеточное терапевтическое средство, терапевтическое средство на основе дендритных клеток, терапевтическое средство на

основе натуральных клеток-киллеров). В некоторых воплощениях клеточное иммунотерапевтическое средство представляет собой сипулейцел-Т (APC8015;

Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). В некоторых воплощениях клеточное иммунотерапевтическое средство включает клетки, которые экспрессируют химерный антигенный рецептор (CAR). В некоторых воплощениях клеточное иммунотерапевтическое средство представляет собой терапевтическое средство на основе CAR-Т-клеток. В некоторых воплощениях терапевтическое средство на основе CAR-Т-клеток представляет собой тисагенлеклейсел (Кумриа™).

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, I-A, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой цитотоксическое химиотерапевтическое средство. Неограничивающие примеры цитотоксических химиотерапевтических средств включают триоксид мышьяка, блеомицин, кабазитаксел, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, даунорубицин, доцетаксел, доксорубицин, этопозид, 5-фторурацил, фолиновую кислоту, гемцитабин, иринотекан, ломустин, митотрексат, митомицин С, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, темозоломид и винкристин и их комбинации, например, Nordic FLOX (фторурацил, фолиновая кислота и оксалиплатин), FOLFOXIRI (оксалиплатин, иринотекан и фторурацил), FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан) или CAPEOX (капецитабин и оксалиплатин).

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, представляет собой терапевтическое средство, направленно воздействующее на ангиогенез. Неограничивающие примеры терапевтических средств, направленно воздействующих на ангиогенез, включают афлиберцепт и бевацизумаб.

В некоторых воплощениях противоопухолевый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов, включает модуляторы пути апоптоза (например, обатаклас).

В некоторых воплощениях противоопухолевая терапия, которая может быть использована в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов 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 использование, например, низкодозовой внутренней лучевой терапии или высокодозовой внутренней лучевой терапии. Низкодозовая внутренняя лучевая терапия включает, например, введение небольших радиоактивных гранул (также называемых зёрнами) в раковую ткань или проксимально к раковой ткани субъекта. Высокодозовая 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 радиохирургию (СРХ), такую как Cyberknife®, XKnife®, Gamma knife® или ExacTrac®.

В некоторых воплощениях противоопухолевая терапия, которая может быть использована в комбинации с соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из описанных выше способов 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 некоторых воплощениях дополнительное терапевтическое средство включает любой из перечисленных выше видов терапии или противоопухолевых агентов, которые являются стандартными в лечении раковых заболеваний, где рак имеет мутацию BRAF.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью (например, любой из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного

лю (например, любой из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени, когда субъекту вводят модулятор пути апоптоза (например, любой из модуляторов пути апоптоза, раскрытых здесь) в течение указанного периода времени. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-164, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью (например, любой из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени, когда субъекту вводят цитотоксическое химиотерапевтическое средство (например, любое из цитотоксических химиотерапевтических средств, раскрытых здесь) в течение указанного периода времени. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-164, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью (например, любой из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени, когда субъекту вводят терапевтическое средство, направленно воздействующее на ангиогенез (например, любое из терапевтических средств, направленно воздействующих на ангиогенез, раскрытых здесь) в течение указанного периода времени. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-164, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении здесь предложен способ лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью (например, любой из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных здесь), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени, когда субъекту вводят агент, направленно воздействующий на иммунную систему (например, любой из агентов, направленно воздействующих на иммунную систему, раскрытых здесь) в течение указанного периода времени. В одном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений по примерам 1-164, или его фармацевтически приемлемую соль.

Также здесь предложена фармацевтическая комбинация для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, содержащая (а) соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один дополнительный противоопухолевый агент приготовлены в виде отдельных препаратов для одновременного, раздельного или последовательного использования для лечения опухоли, где количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого агента 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 использования; 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, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один дополнительный противоопухолевый агент приготовлены в виде отдельных композиций или дозировок таким образом, что они могут быть введены субъекту, нуждающемуся в этом, одновременно, совместно или последовательно с различными промежутками времени, когда такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме субъекта. Это также применимо к видам коктейльной терапии (терапии на основе смесей лекарственных препаратов), например введению трех или более активных ингредиентов.

Соответственно, также здесь предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения указанной опухоли, содержащей (а) соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль и (б) дополнительный противоопухолевый агент для одновременного, раздельного или последовательного использования для лечения опухоли, где количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы

V или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого агента вместе являются эффективными в лечении опухоли. В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную опухоль, и дополнительным противоопухолевым агентом является противоопухолевый агент, например, любой из противоопухолевых агентов, описанных здесь. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительный противоопухолевый агент вводят одновременно в виде отдельных доз. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительный противоопухолевый агент вводят в виде отдельных доз последовательно в любом порядке, например в суточной дозе или дозах для прерывистого введения, в совокупно терапевтически эффективных количествах. Дополнительные противоопухолевые агенты могут быть введены с одной или более чем одной дозой соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции, в качестве составляющей одной или в виде отдельной лекарственных форм с помощью одних и тех же или различных путей введения и/или по одним и тем же или различным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (то есть BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатическую меланому. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак яичников. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС. В некоторых воплощениях рак выбран из рака легких (например, немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, аденокистозной карциномы, рака аппендикса, рака тонкой кишки, плоскоклеточного рака головы и шеи, ангиосаркомы и опухолей ЦНС.

В некоторых воплощениях любого из способов, описанных здесь, субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль (например, доброкачественную, злокачественную или метастатическую опухоль), при которой 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, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, и/или лучевой терапии, и/или хирургическому вмешательству), где указанная BRAF-ассоциированная опухоль стала резистентной или невосприимчивой к указанной предыдущей терапии. В некоторых воплощениях субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль (например, местнораспространенную или метастатическую опухоль), для которой нет стандартной терапии. В одном воплощении способ включает введение соединения формулы I, выбранного из соединений по примерам 1-164, или его фармацевтически приемлемой соли.

Соответственно, в одном воплощении здесь предложен способ лечения субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью, при котором субъект ранее получал лечение с помощью одного или более чем одного вида противоопухолевой терапии (например, противоопухолевого агента, лучевой терапии и/или хирургического вмешательства), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль стала резистентной к указанной предшествующей терапии. В одном воплощении рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак с наличием мутации II класса. В одном воплощении мутация II класса представляет собой мутацию, отличную от V600. В одном воплощении мутация, отличная от V600, представляет собой G469A, G469R, G469V, K601E, K601N, K601T, L597Q или L597V. В одном воплощении мутация, отличная от V600, представляет собой G469A. В одном воплощении мутация II класса представляет собой вариант сплайсинга BRAF. В одном воплощении в варианте сплайсинга BRAF отсутствуют экзоны 4-8 (также известен как pB1BRAFE(V600E)), экзоны 4-10, экзоны 2-8 или экзоны 2-10. В одном воплощении вариант сплайсинга BRAF представляет собой pB1BRAFE(V600E). Неограничивающие примеры BRAF-ассоциированных видов рака с наличием мутаций II класса включают рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), меланому, колоректальный рак, рак мо-

лочной железы, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак предстательной железы, аденокистозную карциному, рак аппендикса, рак тонкой кишки, плоскоклеточный рак головы и шеи, ангиосаркому и опухоли ЦНС.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным раком ранее получал лечение ингибитором BRAF (то есть ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли) отдельно или в комбинации с другим противоопухолевым агентом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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, (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) или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак, который лечили предшествующим ингибитором BRAF, представлял собой BRAF V600-мутантный рак (например, BRAF V600E- или BRAF V600K-мутантный рак). В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении BRAF-ассоциированный рак экспрессировал мутацию резистентности BRAF V600 во время или после указанного предшествующего лечения. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированной метастатической меланомой получал лечение ингибитором BRAF (то есть ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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, (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) или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении меланома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении меланома экспрессировала мутацию резистентности BRAF V600 во время или после указанного предшествующего лечения. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированной метастатической меланомой получал лечение ингибитором BRAF (например, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли) и ингибитором MEK до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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) или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении субъект ранее получал лечение энкорафенибом или его фармацевтически приемлемой солью и биниметинибом или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение дабрафенибом или его фармацевтически приемлемой солью и траметинибом или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение вемурафенибом или его фармацевтически приемлемой солью и кобиметинибом или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении меланома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении меланома экспрессировала мутацию резистентности BRAF V600 во время или после указанного предшествующего лечения. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированной метастатической меланомой получал

лечение одним или более чем одним 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) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном воплощении меланома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированной метастатической меланомой получал лечение одним или более чем одним ингибитором PI3K до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним ингибитором PI3K, выбранным из бупарлисиба (BKM120), алпелисиба (BYL719), самотолисиба (LY3023414), 8-[(1R)-1-[(3,5-дифторфенил)амино]этил]-N,N-диметил-2-(морфолин-4-ил)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамид (AZD8186), теналисиба (RP6530), воксалисиба гидрохлорида (SAR-245409), гедатолисиба (PF-05212384), панулисиба (P-7170), таселисиба (GDC-0032), транс-2-амино-8-[4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метоксипиридин-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-метокси]бутирил-L-аргинил-глицил-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)пиазин-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]оксаино[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 меланома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированной метастатической меланомой получал лечение ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, и одним или более чем одним 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) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилимумаба, ниволумаба и пембролизумаба. В одном воплощении меланома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированной метастатической меланомой получал лечение ингибитором BRAF (например, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли), ингибитором MEK и одним или более чем одним 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) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и одним или более чем одним 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 или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном воплощении меланома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированной метастатической меланомой получал лечение одним или более чем одним алкилирующим агентом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним алкилирующим агентом, выбранным из темозоломида, фотемустина, ломустина и кармустина. В одном воплощении субъект ранее получал лечение темозоломидом. В одном воплощении меланома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором BRAF, оличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, ингибитором MEK и ингибитором EGFR до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригагиниба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение энкорафенибом или его фармацевтически приемлемой солью, биниметинибом или его фармацевтически приемлемой солью, и цетуксимабом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение дабрафенибом или его фармацевтически приемлемой солью, траметинибом или его фармацевтически приемлемой солью, и панитумумабом. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором EGFR до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком (например, BRAF-мутантным метастатическим колоректальным раком) получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригагиниба, и 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) или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение цетуксимабом или панитумумабом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором EGFR и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригагиниба, и одним или более чем одним цитотоксическим

химиотерапевтическим агентом. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком (например, BRAF-мутантным метастатическим колоректальным раком) получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба или панитумумаба, и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом, таким как Nordic FLOX (фторурацил, флиновая кислота и оксалиплатин) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором EGFR и ингибитором BRAF до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба, и 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) или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, и ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении субъект ранее получал лечение энкорафенибом или его фармацевтически приемлемой солью и цетуксимабом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение вемурафенибом или его фармацевтически приемлемой солью и панитумумабом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение дабрафенибом или его фармацевтически приемлемой солью и панитумумабом. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором MEK и одним или более чем одним 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) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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 одним или более чем одним 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 MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором MEK, которым является биниметиниб, и ингибиторами иммунных контрольных точек ниволумабом и ипилимумабом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором MEK биниметинибом и ингибитором иммунных контрольных точек пембролизумабом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором MEK биниметинибом и ингибитором иммунных контрольных точек авелумабом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором MEK траметинибом и ингибиторами иммунных контрольных точек ниволумабом и ипилимумабом. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение одним или более чем одним 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) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ниволумабом. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до

лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком (например, BRAF-мутантным метастатическим колоректальным раком) 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, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение антительным терапевтическим средством и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком (например, BRAF-мутантным метастатическим колоректальным раком) получал лечение бевацизумабом и иринотеканом, бевацизумабом и FOLFOXIRI (оксалиплатин, иринотекан и фторурацил), или бевацизумабом и FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором EGFR, ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V, и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, ингибитором BRAF, которым является вемурафениб или его фармацевтически приемлемая соль, и цитотоксическим химиотерапевтическим агентом, которым является иринотекан. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком (например, BRAF-мутантным метастатическим колоректальным раком) получал лечение ингибитором EGFR и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком (например, BRAF-мутантным метастатическим колоректальным раком) получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, gefитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригаиниба, и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом. В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком (например, BRAF-мутантным метастатическим колоректальным раком) получал лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, и цитотоксическим химиотерапевтическим агентом, которым является иринотекан или FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан). В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение с помощью хирургического вмешательства до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лече-

нию. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение с помощью хирургического вмешательства с последующим лечением ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, ингибитором MEK и ингибитором EGFR до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение с помощью хирургического вмешательства и 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) или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригаиниба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение с помощью хирургического вмешательства и ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение с помощью лучевой терапии (например, лучевой терапии всего головного мозга или стереотаксической радиохирургии) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим колоректальным раком получал лечение с помощью лучевой терапии (например, лучевой терапии всего головного мозга или стереотаксической радиохирургии) с последующим лечением ингибитором BRAF, ингибитором MEK и ингибитором EGFR до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение с помощью лучевой терапии и 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) или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригаиниба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение с помощью хирургического вмешательства и ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба. В одном воплощении колоректальный рак стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим немелкоклеточным раком легкого (например, BRAF-мутантным метастатическим немелкоклеточным раком легкого) получал лечение одним или более чем одним ингибитором EGFR до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним ингибитором EGFR, независимо выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригаиниба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение эрлотинибом. В одном воплощении субъект ранее получал лечение гефитинибом. В

одном воплощении субъект ранее получал лечение эрлотинибом и gefитинибом. В одном воплощении немелкоклеточный рак легкого стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим немелкоклеточным раком легкого получал лечение ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, gefитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригафиниба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении немелкоклеточный рак легкого стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект с BRAF-ассоциированным метастатическим раком щитовидной железы (например, BRAF-мутантным метастатическим раком щитовидной железы) получал лечение ингибитором BRAF (то есть ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, gefитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригафиниба. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба, до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении рак щитовидной железы стал резистентным к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении у субъекта развилось метастазирование в головной мозг во время указанного предшествующего лечения.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированное LMD и ранее получал лечение ингибитором BRAF (то есть ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли) и одним или более чем одним 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) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей, и одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилиумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном воплощении LMD стало резистентным к указанному предшествующему лечению.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированное LMD и ранее получал лечение ингибитором BRAF (то есть ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы

II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли), ингибитором MEK и одним или более чем одним 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) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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) или их фармацевтически приемлемых солей, 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 или их фармацевтически приемлемых солей, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба или их фармацевтически приемлемых солей, и одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном воплощении LMD стало резистентным к указанному предшествующему лечению.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированное LMD и ранее получал лечение одним или более чем одним 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) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек, независимо выбранным из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, авелумаба и RN888. В одном воплощении LMD стало резистентным к указанному предшествующему лечению.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение с помощью хирургического вмешательства до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение с помощью лучевой терапии (например, лучевой терапии всего головного мозга или стереотаксической радиохирургии) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом, независимо выбранным из цисплатина, пеметрекседа, винорелбина и паклитаксела. В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение ингибитором орнитиндекарбоксилазы до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором орнитиндекарбоксилазы, которым является эфлорнитин (в виде рацемата или D- или L-энантиомера). В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение алкилирующим агентом до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект и ранее получал лечение алкилирующим агентом, выбранным из темозоломида, ломустина и кармустина. В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение ал-

килирующим агентом и ингибитором орнитиндекарбоксилазы до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение алкилирующим агентом, выбранным из темозоломида, ломустина и кармустина, и ингибитором орнитиндекарбоксилазы, которым является эфлорнитин (в виде рацемата или D- или L-энантиомера). В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение с помощью лучевой терапии (например, лучевой терапии всего головного мозга или стереотаксической радиохирургии) и алкилирующего агента до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение с помощью лучевой терапии (например, лучевой терапии всего головного мозга или стереотаксической радиохирургии) и алкилирующего агента, 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 субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение антительным терапевтическим средством до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение антительным терапевтическим средством, которым является бевацизумаб. В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение с помощью хирургического вмешательства и лучевой терапии до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение с помощью хирургического вмешательства, лучевой терапии и алкилирующего агента до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении субъект ранее получал лечение с помощью хирургического вмешательства, лучевой терапии (например, лучевой терапии всего головного мозга или стереотаксической радиохирургии) и алкилирующего агента, выбранного из темозоломида, ломустина и кармустина. В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение ингибитором BRAF (то есть ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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 глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее получал лечение ингибитором BRAF (то есть ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли) и ингибитором MEK до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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), и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, мирдаметиниба, 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 или их фармацевтически приемлемых солей, и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении глиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению.

нию. В одном воплощении глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном воплощении субъект имеет BRAF-ассоциированную ганглиоглиому ствола головного мозга и ранее получал лечение ингибитором BRAF (то есть ингибитором BRAF, отличным от соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли) до лечения соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V 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) или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении ганглиоглиома стала резистентной к указанному предшествующему лечению.

Несмотря на то, что генетическая основа онкогенеза может варьировать 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 симптомов метастазирования BRAF-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с другим видом противоопухолевого лечения, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противоопухолевым агентом. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак с метастазированием в головной мозг, и способ включает введение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении рак представляет собой метастатическую меланому с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический колоректальный рак с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак яичников с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой нейробластому с метастазированием в головной мозг, и способ включает введение соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении субъект ранее получал другой вид противоопухолевого лечения, например хирургическое вмешательство (например, по меньшей мере частичную резекцию опухоли), и/или лучевую терапию, и/или лечение противоопухолевым агентом. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении субъекта лечат соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с другим видом противоопухолевого лечения, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противоопухолевым агентом.

Также здесь предложены способы ингибирования метастазирования у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с другим видом противоопухолевого лечения, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противоопухолевым агентом. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатическую меланому с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический колоректальный рак с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого с метастазированием

в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак яичников с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой нейробластому с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении субъект ранее получал другой вид противоопухолевого лечения, например хирургическое вмешательство (например, по меньшей мере частичную резекцию опухоли), и/или лучевую терапию, и/или лечение противоопухолевым агентом. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении субъекта лечат соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с другим видом противоопухолевого лечения, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением дополнительным противоопухолевым агентом. В одном воплощении дополнительная противоопухолевая терапия представляет собой противоопухолевый агент. В одном воплощении дополнительный противоопухолевый агент выбран из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, 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. В одном воплощении дополнительный противоопухолевый агент представляет собой ингибитор MEK. В одном воплощении ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, траметиниб, кобиметиниб или их фармацевтически приемлемые соли. В одном воплощении ингибитор MEK представляет собой биниметиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

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

Также здесь предложены способы ингибирования метастазирования у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с другим видом противоопухолевого лечения, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противоопухолевым агентом. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатическую меланому с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический колоректальный рак с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак яичников с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении рак представляет собой нейробластому с метастазированием в головной мозг. В одном воплощении субъект ранее получал другой вид противоопухолевого лечения, например хирургическое вмешательство (например, по меньшей мере частичную резекцию опухоли), и/или лучевую терапию, и/или лечение противоопухолевым агентом. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении субъекта лечат соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с другим видом противоопухолевого лечения, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противоопухолевым агентом. В одном воплощении противоопухолевая терапия представляет собой противоопухолевый агент. В одном воплощении противоопухолевый агент выбран из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, 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. В одном воплощении противоопухолевый агент представляет собой ингибитор MEK. В одном воплощении ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, траметиниб, кобиметиниб или их фармацевтически приемлемые соли. В одном воплощении ингибитор MEK представляет собой биниметиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

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

Также предложены способы снижения риска развития одного или более метастазов или одного или более дополнительных метастазов у субъекта, имеющего BRAF-ассоциированный рак, включающие:

отбор, выявление или диагностирование субъекта как имеющего BRAF-ассоциированный рак, и введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, отобранному, выявленному или диагностированному как имеющий BRAF-ассоциированный рак. Также предложены способы снижения риска развития одного или более метастазов или одного или более дополнительных метастазов у субъекта, имеющего BRAF-ассоциированный рак, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему BRAF-ассоциированный рак. Снижение риска развития одного или более метастазов или одного или более дополнительных метастазов у субъекта, имеющего BRAF-ассоциированный рак, может быть сопоставлено с риском развития одного или более метастазов или одного или более дополнительных метастазов у субъекта до лечения или сопоставлено с субъектом или популяцией субъектов, имеющих аналогичный или такой же вид BRAF-ассоциированного рака, которые не получали лечения или получали другое лечение.

Фраза "риск развития одного или более метастазов" означает риск того, что у субъекта или субъекта, имеющего первичную опухоль, разовьется дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в месте, отдаленном от первичной опухоли у субъекта или субъекта в течение заданного периода времени, при этом дополнительная опухоль содержит такие же раковые клетки, как и первичная опухоль, или сходные с ними. Здесь описаны способы снижения риска развития одного или более метастазов у субъекта или у субъекта, имеющего рак.

Фраза "риск развития дополнительных метастазов" означает риск того, что у субъекта или у субъекта, имеющего первичную опухоль и одну или более чем одну дополнительную опухоль в местах, отдаленных от первичной опухоли (где одна или более чем одна дополнительная опухоль содержит такие же раковые клетки, как и первичная опухоль, или сходные с ними), разовьется одна или более чем одна дополнительная опухоль, отдаленная от первичной опухоли, где дополнительные опухоли содержат такие же раковые клетки, как и первичная опухоль, или сходные с ними. Способы снижения риска развития дополнительных метастазов описаны здесь.

Также здесь предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли, метастазирования BRAF-ассоциированной опухоли или их комбинации у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении субъект имеет по меньшей мере один метастаз или подвержен риску развития по меньшей мере одного метастаза. В одном воплощении субъект имеет по меньшей мере один метастаз. В одном воплощении субъект подвержен риску развития по меньшей мере одного метастаза. В одном воплощении субъект подвержен риску развития по меньшей мере одного метастаза, где указанный субъект имеет рак, выбранный из меланомы, колоректального рака, рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого или рака яичников. В одном воплощении рак представляет собой рак с наличием мутации BRAF I класса (например, BRAF V600-мутантный рак, например рак с наличием мутации BRAF V600E и/или BRAF V600K). В одном воплощении рак представляет собой рак с наличием мутации BRAF II класса (например, мутации G469A или варианта сплайсинга BRAF V600E). В одном воплощении субъект ранее получал другой вид противоопухолевого лечения, например хирургическое вмешательство (например, по меньшей мере частичную резекцию опухоли), и/или лучевую терапию, и/или лечение противоопухолевым агентом. В одном воплощении субъект стал невосприимчивым к указанному предшествующему лечению. В одном воплощении субъект получает лечение соединением формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с другим видом противоопухолевого лечения, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противоопухолевым агентом. В одном воплощении противоопухолевая терапия представляет собой противоопухолевый агент, выбранный из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов SOS1, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов Ax1, ингибиторов PI3K, 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. В одном воплощении противоопухолевый агент представляет собой ингибитор MEK. В одном воплощении ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, траметиниб, кобиметиниб или их фармацевтически приемлемые соли. В одном воплощении ингибитор MEK представляет собой биниметиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых воплощениях субъекту вводят один или более чем один агент для уменьшения побочных эффектов лечения (например, один или более чем один кортикостероид, антагонист серотонина, антагонист дофамина, ингибитор NK-1, каннабиноид, транквилизатор (например, лоразепам или диазепам), антибиотик, противогрибковое средство, колониестимулирующий фактор, препарат железа, прокрит, эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, противорвотное средство, диуретик, НПВП (нестероидный противовоспалительный препарат), анальгетик, метотрексат, антидиуретик, пробиотик, препарат для нормализа-

ции артериального давления, средство против тошноты, слабительное средство и так далее).

В одном воплощении BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль, и соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать отдельно или в комбинации с одной или более чем одной другой формой терапии для лечения субъекта с доброкачественной опухолью.

В некоторых воплощениях субъект имеет опухоль ЦНС, и ему вводят один или более чем один агент для облегчения одного или более чем одного симптома, связанного с опухолью ЦНС, включая судороги, тошноту, головные боли, нечеткость зрения, потерю зрения, потерю равновесия, изменения в мелкой моторике и сонливость, но не ограничиваясь ими. Примеры таких агентов для облегчения одного или более чем одного симптома, связанного с опухолью ЦНС, включают кортикостероиды, противосудорожные препараты (например, каннабидиол, габапентин или прегабалин), обезболивающие средства (например, НПВП, ацетаминофен) и средства против тошноты.

Также предложен способ ингибирования активности киназы BRAF в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях приведение в контакт происходит *in vitro*. В некоторых воплощениях приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых воплощениях приведение в контакт происходит *in vivo*, когда способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему клетку, обладающую активностью киназы BRAF. В некоторых воплощениях клетка представляет собой раковую клетку. В некоторых воплощениях раковая клетка представляет собой любой рак, который описан здесь. В некоторых воплощениях раковая клетка представляет собой BRAF-ассоциированную раковую клетку. В некоторых воплощениях клетка представляет собой клетку головного мозга (например, нейрональную клетку или глиальную клетку).

Использованный здесь термин "приведение в контакт" относится к сведению воедино указанных компонентов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" киназы BRAF с соединением, предложенным здесь, включает приведение клетки, содержащей киназу BRAF, в контакт с соединением, предложенным здесь, а также, например, введение соединения, предложенного здесь, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий киназу BRAF.

Также здесь предложен способ ингибирования клеточной пролиферации *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции, как определено здесь.

Использованный здесь термин "терапевтически эффективное количество" соединения, его фармацевтической композиции или его фармацевтической комбинации представляет собой количество, достаточное для достижения какого-либо одного или более чем одного полезного или желательного результата. Что касается профилактического применения, полезные или желательные результаты включают исключение или снижение риска, уменьшение тяжести или задержку начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнений и промежуточных патологических фенотипов, присутствующих во время развития заболевания. Что касается терапевтического применения, полезные или желательные результаты включают обеспечение терапевтического эффекта, который может включать сокращение размера опухоли, ингибирование (например, замедление до некоторой степени, предпочтительно остановку) прогрессирования опухоли, ингибирование (например, замедление до некоторой степени, предпочтительно остановку) роста опухоли, ингибирование (например, замедление до некоторой степени, предпочтительно остановку) инвазивности опухоли и/или ингибирование (например, замедление до некоторой степени, предпочтительно остановку) метастазирования опухоли. Специалист понимает, что прогрессирование опухоли у субъектов-людей может быть определено различными способами. Например, размер опухоли, расположенной близко к коже, может быть определен путем измерения ширины и глубины опухоли циркулем с последующим вычислением объема опухоли. Менее доступные опухоли, такие как рак легкого и рак ЦНС, могут быть измерены на изображениях, полученных путем сканирования методом магнитно-резонансной визуализации (МРВ). Опухоли ЦНС, такие как опухоли головного мозга, могут быть измерены путем комбинирования МРВ-сканирования и путем мониторинга неврологических показателей. Рост опухоли головного мозга обычно связан со снижением неврологических показателей. Обеспечение терапевтического эффекта также включает продление выживаемости субъекта сверх ожидаемой при отсутствии лечения и/или облегчение до некоторой степени (или предпочтительно устранение) одного или более чем одного признака или симптома, связанного с раком. В одном воплощении лечение субъекта соединением или комбинацией по изобретению продлевает выживаемость сверх ожидаемой при отсутствии лечения на 1 или более чем на 1 месяц, например на 3 или более месяцев, например на 6 или более месяцев, например на 1 или более чем 1 год, например на 2 или более года, например на 3 или более года, например на 5 или более лет, например на 10 или более лет. Обеспечение терапевтического эффекта также включает снижение количества раковых клеток. Обеспечение терапевтического эффекта также включает устранение раковых кле-

ток. Обеспечение терапевтического эффекта также включает снижение массы опухоли. Обеспечение терапевтического эффекта также включает достижение ремиссии рака.

Терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или более чем одно введение. Для задач этого изобретения, терапевтически эффективное количество соединения в дозе или содержащей его фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения либо напрямую, либо опосредованно. Как понимается в клиническом контексте, терапевтически эффективное количество соединения в дозе или содержащей его фармацевтической композиции может быть достигнуто в сочетании с другим терапевтическим средством. Так, "терапевтически эффективное количество" можно рассматривать в контексте введения одного или более чем одного терапевтического средства (например, одного или более чем одного противоопухолевого агента), и можно считать, что один агент введен в терапевтически эффективном количестве, если в сочетании с одним или более чем одним другим агентом может быть достигнут или достигается желательный результат. Применительно к лечению рака эффективное количество может также относиться к тому количеству, которое дает эффект (1) уменьшения размера опухоли, (2) ингибирования (то есть замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) возникновения метастазирования опухоли, (3) ингибирования до некоторой степени (то есть замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) роста опухоли или инвазивности опухоли, и/или (4) облегчения до некоторой степени (или предпочтительно устранения) одного или более чем одного признака или симптома, связанного с раком. Терапевтическая или фармакологическая эффективность доз и схем введения может быть также охарактеризована как способность индуцировать, усиливать, поддерживать или продлевать контроль заболевания и/или общую выживаемость у субъектов с этими специфическими опухолями, которая может быть измерена как продление времени до прогрессирования заболевания.

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 11)), 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 целевых 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 для квалификации PR, ни достаточное увеличение для квалификации 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).

В одном воплощении субъект имеет опухоль ЦНС и имеет по меньшей мере одну измеримую интракраниальную опухоль. В одном воплощении по меньшей мере одна измеримая интракраниальная опухоль измерена посредством МРВ- или КТ-сканирования.

"Измеримая" опухоль (опухолевый очаг поражения) означает опухоль, которая может быть точно измерена по меньшей мере в одном измерении (самый длинный диаметр в плоскости измерения не регистрируют) с минимальным размером: 10 мм при КТ-сканировании (толщина среза КТ-сканирования не более 5 мм); измерение 10 мм циркулем при клиническом обследовании; 20 мм на рентгенограмме органов грудной клетки.

При использовании в качестве фармацевтических средств соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть приготовлены способом, известным в области фармации, и могут быть введены посредством различных путей в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмическое и в слизистые оболочки, в том числе интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (например, посредством ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе посредством небулайзера; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Пероральное введение может включать лекарственную форму, приготовленную для введения один раз в сутки или дважды в сутки (BID). Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, интраперитонеальное, внутримышечное введение, или инъекцию, или инфузию; или интракраниальное, например

интратекальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может быть осуществлено в форме однократной болюсной дозы или может быть, например, осуществлено посредством насоса для продолжительной перфузии. Фармацевтические композиции и препараты для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимыми или желательными традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Также здесь предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем (эксципиентом). Например, фармацевтическая композиция, приготовленная с использованием соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях композиция подходит для местного введения. При изготовлении композиций, предложенных здесь, активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают внутрь носителя в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит в качестве разбавителя, тогда он может представлять собой твердое вещество, полутвердое вещество или жидкость, которое(ая) действует в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Так, композиции могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, вплоть до 10% (масс.) активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов и стерильных фасованных порошков. В некоторых воплощениях композиция приготовлена в виде препарата для перорального введения. В некоторых воплощениях композиция представляет собой твердый пероральный препарат. В некоторых воплощениях композиция приготовлена в виде таблетки или капсулы.

Также здесь предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, могут быть приготовлены посредством тщательного смешивания соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтическим носителем согласно стандартным фармацевтическим методам компаундирования. Носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от требуемого пути введения (например, перорального, парентерального). В некоторых воплощениях композиция представляет собой твердую пероральную композицию.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители известны в данной области техники. Описание некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованном Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

Способы приготовления фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, тома 1-3, под редакцией Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, тома 1-2, под редакцией Avis et al; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, тома 1-2, под редакцией Lieberman et al; опубликовано Marcel Dekker, Inc.

При приготовлении композиций в пероральной лекарственной форме может быть использована любая из обычных фармацевтических сред. Так, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и вспомогательные вещества включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, окрашивающие агенты и тому подобное; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, подходящие носители и вспомогательные вещества включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связывающие вещества, разрыхлители и тому подобное. Подходящие связывающие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант, или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное, но не ограничиваются ими. Разрыхлители включают крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное, но не ограничиваются ими. Твердые пероральные препараты могут быть также покрыты такими веществами, как сахара, или покрыты энтеросолюбильной оболочкой, чтобы модулировать главный сайт всасывания. Для парентерального введения носитель обычно будет состоять из стерильной воды, а другие ингредиенты могут быть добавлены для увеличения растворимости или консервации. Инъекционные суспензии или растворы могут быть также приготовлены с использованием водных носителей наряду с подходящими вспомогательными веществами. Фармацевтические композиции здесь будут содержать на единицу дозировки, например таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и тому подобное, активный ингредиент в количестве, необходимом для доставки

терапевтически эффективного количества, как описано здесь.

Композиции, содержащие соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть приготовлены в стандартной лекарственной форме, причем каждая из них содержит от примерно 5 до примерно 1000 мг (1 г), чаще всего от примерно 100 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъектов-людей и других субъектов, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного вещества (то есть соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли), рассчитанное на достижение требуемого терапевтического эффекта, совместно с подходящим фармацевтическим эксципиентом.

В некоторых воплощениях композиции, предложенные здесь, содержат от примерно 5 мг до примерно 50 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что это воплощает соединения или композиции, содержащие от примерно 5 мг до примерно 10 мг, от примерно 10 мг до примерно 15 мг, от примерно 15 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 25 мг, от примерно 25 мг до примерно 30 мг, от примерно 30 мг до примерно 35 мг, от примерно 35 мг до примерно 40 мг, от примерно 40 мг до примерно 45 мг или от примерно 45 мг до примерно 50 мг активного ингредиента.

В некоторых воплощениях композиции, предложенные здесь, содержат от примерно 50 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что это воплощает соединения или композиции, содержащие от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 150 мг, от примерно 150 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 250 мг, от примерно 250 мг до примерно 300 мг, от примерно 350 мг до примерно 400 мг или от примерно 450 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. В некоторых воплощениях композиции, предложенные здесь, содержат примерно 10 мг, примерно 20, примерно 80 мг или примерно 160 мг активного ингредиента.

Суточная доза соединения формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемой соли может варьироваться в широких пределах от 1,0 до 10000 мг на взрослого человека в сутки или выше, или в любом диапазоне в этих пределах. Для перорального введения композиции предпочтительно представлены в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 160, 200, 250 и 500 миллиграмм активного ингредиента для корректировки дозы в зависимости от симптомов для субъекта, получающего лечение. Терапевтически эффективное количество лекарственного средства обычно вводят при уровне дозировки от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1000 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне этих значений. Предпочтительно диапазон составляет от примерно 0,5 до примерно 500 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне этих значений. Более предпочтительно от примерно 1,0 до примерно 250 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне этих значений. Более предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне этих значений. Например, диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 50,0 мг/кг массы тела в сутки или любое количество в этом диапазоне. В другом примере диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 15,0 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне этих значений. В еще одном примере диапазон может составлять от примерно 0,5 до примерно 7,5 мг/кг массы тела в сутки или любое количество в этом диапазоне. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, формулы I-A, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в сутки или в виде одной суточной дозы.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз, и обычно его вводят в терапевтически эффективном количестве. Оптимальные дозы для введения могут быть легко определены специалистами в данной области техники. Поэтому следует понимать, что количество фактически вводимого соединения будет обычно определено врачом и варьировать в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая способ введения, фактическое вводимое соединение, силу действия препарата, состояние, подлежащее лечению, и прогрессирование болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным субъектом, получающим лечение, включая реакцию субъекта, возраст, вес, диету, время введения и тяжесть симптомов субъекта, будут приводить к необходимости корректировки доз.

В некоторых воплощениях соединения, предложенные здесь, могут быть введены в количестве, находящемся в пределах от примерно 1 мг/кг до примерно 100 мг/кг. В некоторых воплощениях соединение, предложенное здесь, может быть введено в количестве от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 45 мг/кг, от примерно 20 мг/кг до примерно 60 мг/кг или от примерно 40 мг/кг до примерно 70 мг/кг; например примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 25 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 35 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг или примерно 100 мг/кг. В некоторых воплощениях такое введение может представлять собой введение один раз

в сутки (QD) или два раза в сутки (BID). В некоторых воплощениях такое введение можно осуществлять по схеме прерывистого введения доз.

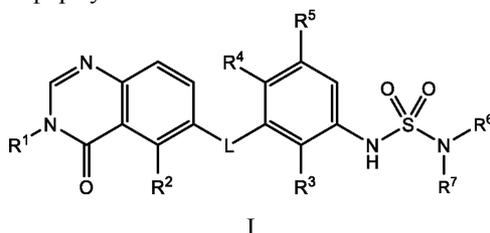
Специалисту в данной области техники будет понятно, что испытания как *in vivo*, так и *in vitro* с использованием подходящих, известных и общепризнанных клеточных и/или животных моделей позволяют прогнозировать способность исследуемого соединения лечить или предупреждать данное расстройство.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что клинические испытания на людях, включая первые испытания на людях, испытания по определению диапазона доз и эффективности на здоровых субъектах и/или субъектах, страдающих данным расстройством, могут быть проведены в соответствии со способами, хорошо известными в клинической и медицинской областях.

Здесь предложены фармацевтические наборы, полезные, например, в лечении BRAF-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как рак, содержащие один или более чем один контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, предложенного здесь. Такие наборы могут дополнительно содержать, при желании, один или более чем один традиционный компонент фармацевтических наборов, такой как, например, контейнер с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем, дополнительный контейнер и так далее, что будет очевидно специалистам в данной области техники. Инструкции либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендаций по применению и/или рекомендаций по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

Также здесь предложены следующие воплощения:

Воплощение 1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

при условии, что соединение не представляет собой:

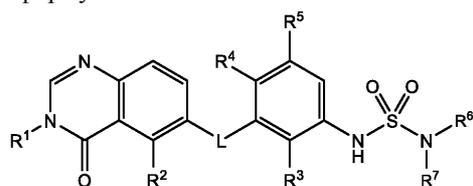
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид,

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид или

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

метиламино-1-сульфонамид.

Воплощение 2. Соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-фторалкил;

R² представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

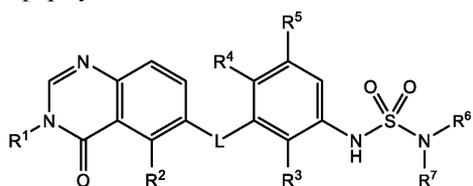
при условии, что соединение не представляет собой:

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид,

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид или

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-N-этил-N-метиламино-1-сульфонамид.

Воплощение 3. Соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

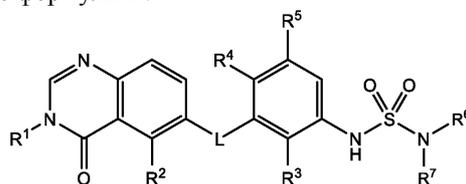
R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй

гетероатом в кольце, которым является О, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O.

Воплощение 4. Соединение формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH или O;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-дейтероалкил, C₁-C₆-фторалкил, C₃-C₆-циклоалкил, (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, Ar¹, Ar¹CH₂-, hetAr¹ или hetCyc¹;

Ar¹ представляет собой фенил, который возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetAr¹ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 атома азота в кольце и которое возможно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₃-алкила;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее атом кислорода в кольце;

R² представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN;

R³ представляет собой F или Cl;

R⁴ представляет собой H или F;

R⁵ представляет собой H, F или Cl;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил,

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является О, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца; и

hetCyc² представляет собой 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

где, когда R¹ представляет собой метил, L представляет собой NH, R³ представляет собой Cl, R⁴ представляет собой F, R⁵ представляет собой H, и R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой этил, или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил или 3-фторпирролидинил, тогда R² представляет собой -CH₂CH₃, -CH=CH₂, F, Cl, Br или CN.

Воплощение 5. Соединение по любому из воплощений 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил.

Воплощение 6. Соединение по воплощению 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой метил.

Воплощение 7. Соединение по любому из воплощений 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой C₁-C₆-фторалкил.

Воплощение 8. Соединение по воплощению 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой фторметил.

Воплощение 9. Соединение по любому из воплощений 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой F или Cl.

Воплощение 10. Соединение по любому из воплощений 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, hetCyc² или C₃-C₆-циклоалкил.

Воплощение 11. Соединение по любому из воплощений 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую

вую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, (2) 6-7-членного конденсированного бициклического кольца, возможно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F и -CH₃, (3) 6-7-членного мостикового кольца и (4) 6-8-членного спироциклического кольца.

Воплощение 12. Соединение по воплощению 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно имеющее второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN.

Воплощение 13. Соединение по воплощению 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно замещенное F.

Воплощение 14. Соединение по любому из воплощений 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой O.

Воплощение 15. Соединение по любому из воплощений 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой NH.

Воплощение 16. Соединение по воплощению 1, выбранное из:

- (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-этил-N-метил)-сульфамида;
- N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N,N-диметил)-сульфамида;
- N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-(N-этил-N-метил)-сульфамида;
- (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;
- (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;
- N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида;
- (R)-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

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

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-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;

цис-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

цис-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида;

цис-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

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

цис-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида;

цис-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

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

(R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида;

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

(S)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида;

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

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)-(N-этил-N-метил)-сульфонамида;

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

(R)-N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

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

N-(2-хлор-3-((5-циано-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((3-метил-4-оксо-5-винил-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-этил-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метокси-d3)пирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(метокси-d3)пирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метокси-d3)пирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(5-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида;

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

цис-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида;

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

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида;

цис-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида;

6-(2-хлор-3-{[этил(метил)сульфамоил]амино}-6-фторфенокси)-3,5-диметил-3,4-дигидрохиназолин-4-она;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

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

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил))-сульфамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-циклопропил-N-метил)-сульфамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-циклобутил-N-метил)-сульфамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-4-метоксипиперидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)пирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-1-сульфонамида;

(транс)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)морфолин-4-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)-сульфамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-(N,N-диметил)-сульфамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пиперидин-1-сульфонамида;

(транс)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида;

(S)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)-сульфамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)-сульфонамида;
(цис)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-этилпирролидин-1-сульфонамида;
цис-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-(N-этил-N-метил)-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-(N,N-диметил)-сульфонамида;
(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;
цис-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида;
N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида;
(R)-N-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;
N-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-этилпирролидин-1-сульфонамида;

(S)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-(N-этил-N-метил)-сульфамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-(N,N-диметил)-сульфамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-(N,N-диметил)-сульфамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-(N-этил-N-метил)-сульфамида;

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида;

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

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)азетидин-1-сульфонамида;

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

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

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида;

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

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамида;

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

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((дифторметокси)метил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((дифторметокси)метил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-((дифторметокси)метил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-сульфонамида;

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

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-этоксназетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-цианоазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метилазетидин-1-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-6-фтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-1-фтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида;

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;

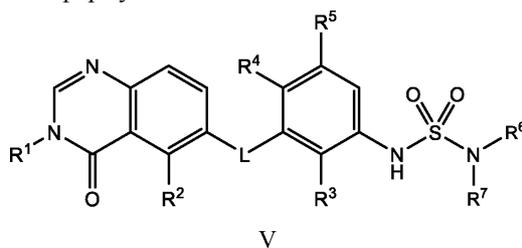
(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида;

(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида;

- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-сульфонамида;
- N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-3-метилазетидин-1-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((трифторметокси)метил)азетидин-1-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-сульфонамида;
- N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-этоксiazетидин-1-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(трифторметокси)азетидин-1-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-5-азаспиро[2.3]гексан-5-сульфонамида;
- N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((фторметокси)метил)азетидин-1-сульфонамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Воплощение 17. Соединение формулы V



или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой NH;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил;

R² представляет собой F или Cl;

R³ представляет собой Cl;

R⁴ представляет собой F;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенную кольцевую систему, выбранную из (1) 4-6-членного моноциклического кольца, возможно имеющего второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN, и (3) 6-7-членного мостикового кольца.

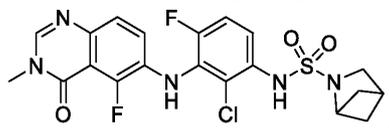
Воплощение 18. Соединение по воплощению 17, где R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное моноциклическое кольцо, возможно имеющее второй гетероатом в кольце, которым является O, где указанное кольцо возможно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN.

Воплощение 19. Соединение по воплощению 18, где R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное моноциклическое кольцо, где указанное кольцо замещено заместителем, выбранным из F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCD₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂F, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCF₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ и CN.

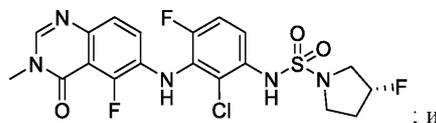
Воплощение 20. Соединение по воплощению 19, где R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное 4-6-членное моноциклическое кольцо, замещенное F.

Воплощение 21. Соединение, которое выбрано из:

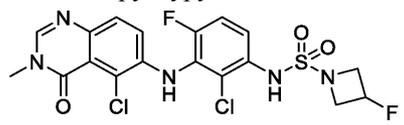
N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида, имеющего структуру:



(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 кристаллической формы (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида, имеющего структуру:

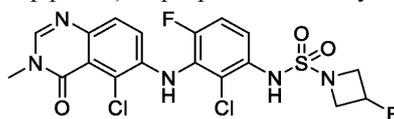


N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида, имеющего структуру:



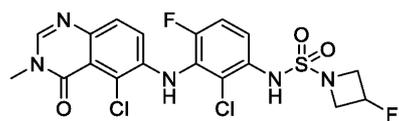
или его фармацевтически приемлемая соль.

Воплощение 22. Соединение, которое представляет собой N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид, имеющий структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

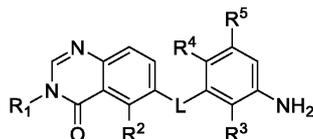
Воплощение 23. Соединение, которое представляет собой N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид, имеющий структуру:



Воплощение 24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из воплощений 1-23 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель.

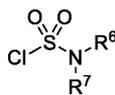
Воплощение 25. Способ получения соединения по воплощению 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

а) для соединения по воплощению 1, где L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в воплощении 1, сочетание соединения формулы (25)



25

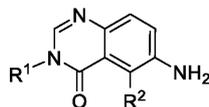
где L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в воплощении 1, с соединением формулы (16)



16

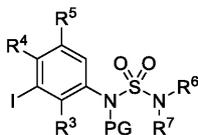
где R^6 и R^7 являются такими, как определено в воплощении 1, в присутствии подходящего основания; или

б) для соединения по воплощению 1, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в воплощении 1, и L представляет собой NH, взаимодействие соединения формулы (5)



5

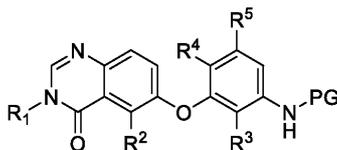
где R^1 и R^2 являются такими, как определено в воплощении 1, с соединением формулы (27)



27

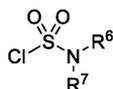
где R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в воплощении 1, и PG представляет собой защитную группу амина, в присутствии палладиевого катализатора и лиганда с последующим удалением защитной группы амина; или

в) для соединения формулы I, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в воплощении 1, и L представляет собой O, взаимодействие соединения формулы (31)



31

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в воплощении 1, и PG представляет собой защитную группу амина, с реагентом формулы



в присутствии основания с последующим удалением защитной группы амина; и

возможно образование его фармацевтически приемлемой соли.

Воплощение 26. Способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из воплощений 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

Воплощение 27. Способ по воплощению 26, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль имеет мутацию BRAF II класса.

Воплощение 28. Способ по воплощению 27, где указанная мутация BRAF II класса представляет собой мутацию BRAF, отличную от V600.

Воплощение 29. Способ по воплощению 28, где указанная мутация BRAF, отличная от V600, представляет собой BRAF G469A или G469R.

Воплощение 30. Способ по воплощению 29, где указанная мутация BRAF II класса представляет собой вариант сплайсинга BRAF V600E.

Воплощение 31. Способ по воплощению 30, где указанный вариант сплайсинга BRAF V600E представляет собой p1BRAF(V600E).

Воплощение 32. Способ по любому из воплощений 26-31, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой рак, выбранный из рака легкого, меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, аденокарциномы, рака аппендикса, рака тонкой кишки, нейроэндокринного рака желудочно-кишечного тракта, плоскоклеточного рака головы и шеи, ангиосаркомы, рака мочевого пузыря, плазматочной опухоли, рака печени и желчевыводящих путей, рака гепатопанкреатобилиарной зоны, рака яичников, нейроэндокринного рака, холангиокарциномы, рака пищевода-желудочного перехода, сар-

комы мягких тканей, лейкоза, неходжкинской лимфомы и видов рака ЦНС.

Воплощение 33. Способ по любому из воплощений 26-31, где указанный рак представляет собой метастатический рак.

Воплощение 34. Способ по воплощению 33, где указанный рак представляет собой метастатический рак ЦНС.

Воплощение 35. Способ по любому из воплощений 26-31, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой первичную опухоль.

Воплощение 36. Способ по воплощению 35, где указанная первичная опухоль головного мозга представляет собой злокачественную опухоль.

Воплощение 37. Способ по воплощению 35, где указанная первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 2 степени, глиому 3 степени или глиому 4 степени.

Воплощение 38. Способ по воплощению 26, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль имеет мутацию BRAF I класса.

Воплощение 39. Способ по воплощению 38, где указанная мутация BRAF I класса представляет собой мутацию BRAF V600E или BRAF V600K.

Воплощение 40. Способ по воплощению 38 или 39, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль выбрана из меланомы, колоректального рака, рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, почечно-клеточного рака и их метастатических видов рака и первичных опухолей головного мозга.

Воплощение 41. Способ по воплощению 38 или 39, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой опухоль ЦНС.

Воплощение 42. Способ по воплощению 41, где указанная опухоль ЦНС представляет собой злокачественную опухоль.

Воплощение 43. Способ по воплощению 42, где указанная злокачественная опухоль представляет собой метастатический рак ЦНС.

Воплощение 44. Способ по воплощению 43, где указанный метастатический рак ЦНС выбран из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака, метастатического немелкоклеточного рака легкого, метастатического рака щитовидной железы и метастатического рака яичников.

Воплощение 45. Способ по воплощению 41, где указанная опухоль ЦНС представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD.

Воплощение 46. Способ по воплощению 41, где указанная опухоль ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга.

Воплощение 47. Способ по воплощению 46, где указанная первичная опухоль головного мозга представляет собой злокачественную опухоль.

Воплощение 48. Способ по воплощению 47, где указанная первичная опухоль головного мозга представляет собой глиому 2 степени, глиому 3 степени или глиому 4 степени.

Воплощение 49. Способ по воплощению 26, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль имеет мутацию BRAF III класса.

Воплощение 50. Способ по воплощению 29, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой рак, выбранный из меланомы, рака тонкого кишечника, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака эндометрия, рака шейки матки, лейкоза, рака мочевого пузыря, неходжкинской лимфомы, глиомы, рака яичников, рака предстательной железы, рака печени и желчевыводящих путей, рака пищеводно-желудочного перехода, саркомы мягких тканей и рака молочной железы.

Воплощение 51. Способ по воплощению 49 или 50, где рак имеет мутацию BRAF G466V или BRAF D594G.

Воплощение 52. Способ по любому из воплощений 26-51, где указанный субъект не подвергался лечению.

Воплощение 53. Способ по любому из воплощений 26-52, дополнительно включающий проведение дополнительной противоопухолевой терапии.

Воплощение 54. Способ по воплощению 53, где дополнительная противоопухолевая терапия выбрана из одного или более чем одного из хирургического вмешательства, лучевой терапии и противоопухолевого агента.

Воплощение 55. Способ по воплощению 54, где дополнительной противоопухолевой терапией является противоопухолевый агент.

Воплощение 56. Способ по воплощению 55, где дополнительный противоопухолевый агент выбран из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов Ax1, ингибиторов PI3K, ингибиторов SOS1, ингибиторов пути передачи сигнала, ингибиторов иммунных контрольных точек, модуляторов пути апоптоза, цитотоксических химиотерапевтических средств, средств таргетной антиангиогенной терапии и агентов таргетной иммунотерапии.

Воплощение 57. Способ по воплощению 56, где дополнительный противоопухолевый агент представляет собой ингибитор MEK.

Воплощение 58. Способ по воплощению 57, где ингибитор MEK представляет собой биниметиниб,

траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб, рефаметиниб, мирдаметиниб, 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид, 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион или их фармацевтически приемлемые соли.

Воплощение 59. Способ по воплощению 58, где ингибитор MEK представляет собой биниметиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение 60. Способ по воплощению 56, где дополнительный противоопухолевый агент представляет собой ингибитор EGFR.

Воплощение 61. Способ по воплощению 60, где ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

Воплощение 62. Способ лечения субъекта с BRAF-ассоциированным метастатическим раком, при котором субъект ранее получал лечение с помощью противоопухолевой терапии, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из воплощений 1-23.

Воплощение 63. Способ по воплощению 62, где указанный BRAF-ассоциированный рак имеет мутацию BRAF II класса.

Воплощение 64. Способ по воплощению 63, где указанная мутация II класса представляет собой мутацию, отличную от V600.

Воплощение 65. Способ по воплощению 62, где указанный BRAF-ассоциированный рак имеет мутацию BRAF I класса.

Воплощение 66. Способ по воплощению 65, где указанный BRAF-ассоциированный рак имеет мутацию BRAF V600E или V600K.

Воплощение 67. Способ по любому из воплощений 62-66, где указанный субъект ранее получал лечение с помощью противоопухолевой терапии, которая представляет собой один или более чем один противоопухолевый агент, независимо выбранный из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов Ax1, ингибиторов PI3K, ингибиторов SOS1, ингибиторов пути передачи сигнала, ингибиторов иммунных контрольных точек, модуляторов пути апоптоза, цитотоксических химиотерапевтических средств, средств таргетной антиангиогенной терапии и агентов таргетной иммунотерапии.

Воплощение 68. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF.

Воплощение 69. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора BRAF и ингибитора MEK.

Воплощение 70. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение одним или более чем одним ингибитором иммунных контрольных точек.

Воплощение 71. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение одним или более чем одним ингибитором PI3K.

Воплощение 72. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора BRAF и ингибитора иммунных контрольных точек.

Воплощение 73. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора BRAF, ингибитора MEK и ингибитора иммунных контрольных точек.

Воплощение 74. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение одним или более чем одним алкилирующим агентом.

Воплощение 75. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора BRAF, ингибитора MEK и ингибитора EGFR.

Воплощение 76. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение ингибитором EGFR.

Воплощение 77. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора EGFR и одного или более чем одного цитотоксического химиотерапевтического агента.

Воплощение 78. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора EGFR и ингибитора BRAF.

Воплощение 79. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора MEK и одного или более чем одного ингибитора иммунных контрольных точек.

Воплощение 80. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом.

Воплощение 81. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией анти-опухольного терапевтического средства и одного или более чем одного цитотоксического химиотерапевтического агента.

Воплощение 82. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора EGFR, ингибитора BRAF и одного или более чем одного цитотоксического химиотерапевтического агента.

Воплощение 83. Способ по воплощению 67, где субъект ранее получал лечение ингибитором EGFR и одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом.

Воплощение 84. Способ по любому из воплощений 67, 68, 69, 72, 73, 75 и 82, где ингибитор BRAF представляет собой энкорафениб, дабрафениб, вемурафениб или их фармацевтически приемлемые соли.

Воплощение 85. Способ по любому из воплощений 67, 69, 73, 75 и 79, где ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, траметиниб, кобиметиниб или их фармацевтически приемлемые соли.

Воплощение 86. Способ по любому из воплощений 67, 70, 72, 73 и 79, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ипилимумаб, ниволумаб или пембролизумаб.

Воплощение 87. Способ по воплощению 67 или 71, где один или более чем один ингибитор PI3K выбран из бупарлисиба и алпелисиба.

Воплощение 88. Способ по воплощению 67 или 74, где алкилирующий агент выбран из темозоломида, фотемустина, ломустина и кармустина.

Воплощение 89. Способ по любому из воплощений 67, 75, 76, 77, 78, 82 и 83, где ингибитор EGFR выбран из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба.

Воплощение 90. Способ по любому из воплощений 67, 77, 80, 81, 82 и 83, где один или более чем один цитотоксический химиотерапевтический агент выбран из Nordic FLOX (фторурацил, фолиновая кислота и оксалиплатин), оксалиплатина, бевацизумаба, иринотекана, FOLFOXIRI (оксалиплатин, иринотекан и фторурацил), FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан) или CAPEOX (капецитабин и оксалиплатин).

Воплощение 91. Способ по любому из воплощений 67-90, где субъект невосприимчив к указанному предшествующему лечению.

Воплощение 92. Способ по любому из воплощений 62-91, где у субъекта развились метастазы в головной мозг во время указанного предыдущего лечения.

Воплощение 93. Способ по любому из воплощений 62-92, дополнительно включающий проведение дополнительной противоопухолевой терапии.

Воплощение 94. Способ по воплощению 93, где дополнительная противоопухолевая терапия выбрана из одного или более чем одного из хирургического вмешательства, лучевой терапии и противоопухолевого агента.

Воплощение 95. Способ по воплощению 94, где дополнительной противоопухолевой терапией является противоопухолевый агент.

Воплощение 96. Способ по воплощению 95, где дополнительный противоопухолевый агент выбран из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов Ax1, ингибиторов PI3K, ингибиторов SOS1, ингибиторов пути передачи сигнала, ингибиторов иммунных контрольных точек, модуляторов пути апоптоза, цитотоксических химиотерапевтических средств, средств таргетной антиангиогенной терапии и агентов таргетной иммунотерапии.

Воплощение 97. Способ по воплощению 96, где дополнительный противоопухолевый агент представляет собой ингибитор MEK.

Воплощение 98. Способ по воплощению 97, где ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб, рефаметиниб, мирдаметиниб, 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид, 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион или их фармацевтически приемлемые соли.

Воплощение 99. Способ по воплощению 95, где ингибитор MEK представляет собой биниметиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение 100. Способ по воплощению 99, где дополнительный противоопухолевый агент представляет собой ингибитор EGFR.

Воплощение 101. Способ по воплощению 100, где ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

Воплощение 102. Способ лечения BRAF-ассоциированной глиомы, при которой субъект ранее получал лечение с помощью другой противоопухолевой терапии, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из воплощений 1-23.

Воплощение 103. Способ по воплощению 102, где субъект ранее получал лечение одним или более чем одним цитотоксическим химиотерапевтическим агентом.

Воплощение 104. Способ по воплощению 103, где один или более чем один цитотоксический химиотерапевтический агент выбран из цисплатина, пеметрекседа, винорелбина и паклитаксела.

Воплощение 105. Способ по воплощению 102, где субъект ранее получал лечение алкилирующим агентом.

Воплощение 106. Способ по воплощению 102, где субъект ранее получал лечение ингибитором орнитиндекарбоксилазы.

Воплощение 107. Способ по воплощению 102, где субъект ранее получал лечение комбинацией алкилирующего агента и ингибитора орнитиндекарбоксилазы.

Воплощение 108. Способ по воплощению 105 или 107, где алкилирующий агент выбран из темозоломида, ломустина и кармустина.

Воплощение 109. Способ по воплощению 106 или 107, где ингибитор орнитиндекарбоксилазы представляет собой рацемический эфлорнитин, D-эфлорнитин или L-эфлорнитин.

Воплощение 110. Способ по воплощению 102, где субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF

Воплощение 111. Способ по воплощению 102, где субъект ранее получал лечение комбинацией ингибитора BRAF и ингибитора MEK.

Воплощение 112. Способ по воплощению 110 или 111, где ингибитор BRAF представляет собой энкорафениб, дабрафениб, вемурафениб или их фармацевтически приемлемые соли.

Воплощение 113. Способ по воплощению 111, где ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, траметиниб, кобиметиниб или их фармацевтически приемлемые соли.

Воплощение 114. Способ по любому из воплощений 102-113, где противоопухолевая терапия включала хирургическое вмешательство.

Воплощение 115. Способ по любому из воплощений 102-114, где противоопухолевая терапия включала лучевую терапию.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют данное изобретение.

Биологические примеры

Пример А1

Анализ на фермент BRAF V600E

Для B-Raf был сконфигурирован анализ конкурентного замещения, в котором отслеживается количество меченого флуоресцентной меткой "трейсера", связанного с B-Raf, посредством TR-FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением) от меченого Eu анти-tag антитела, также связанного с B-Raf. Для полноразмерного FLAG-меченого B-Raf (V600E) смеси для анализа состояли из 25 мМ K+HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Triton X-100, 1 мМ DTT (дителиотреитол), 2% DMSO (из соединения), 50 нМ Tracer 1710 (ThermoFisher, PR9176A), 0,5 нМ анти-FLAG (M2)-криптата Eu (европия) Ab (Cisbio, 61FG2KLB) и 5 нМ полноразмерного, FLAG-меченого по N-концу B-Raf (V600E) (Origene Technologies, TP700031). Соединения обычно разводили в DMSO в диапазоне 11 последовательных доз, созданном с использованием протокола 3-кратных серийных разведений при максимальной дозе 10 мкМ. Анализ проводили в 384-луночных полистирольных малообъемных необработанных белых микротитрационных планшетах (Costar 4512) в конечном объеме 12 мкл. Нижние контрольные лунки включали в себя 1 мкМ мощного ингибитора B-Raf в качестве контроля. Пробы инкубировали при температуре окружающей среды (обычно 22°C) в течение 60 мин и затем считывали на микропланшетном ридере PerkinElmer En Vision с использованием стандартных настроек TRF ($\lambda_{\text{Ex}}=320$ нм, $\lambda_{\text{Em}}=615$ и 665 нм). Соотнесенные импульсы (665 нм/615 нм) преобразовывали в процент от контроля (POC) с использованием следующего уравнения:

$$POC = \frac{\text{Образец} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100$$

где \bar{X}_{\max} - Средние неингибированные контроли;

\bar{X}_{\min} - Средний фон.

4-Параметрическая логистическая модель представляла собой аппроксимацию к POC-данным для каждого соединения. Исходя из этой аппроксимации оценивали величину IC₅₀, и ее определяли как концентрацию соединения, при которой кривая наилучшего соответствия пересекает 50 POC. Усредненные значения IC₅₀ для соединений, раскрытых здесь, при тестировании в этом анализе представлены в табл. А.

Пример А2.

Анализы клеточного ингибирования фосфо-ERK в клетках A375 и H1755.

Клетки A375 и H1755 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Роквилл, Мэриленд). Клетки A375 поддерживали в питательной среде DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла), содержащей 10% FBS (фетальная бычья сыворотка). Клетки H1755 поддерживали в питательной среде RPMI, содержащей 10% FBS.

Клетки собирали в соответствии со стандартными протоколами, подсчитывали и высевали в 96-луночные планшеты с плоским дном для культур тканей (Costar #3599) в количестве 2,5×10⁴ клеток/лунка для клеток A375 и 1,5×10⁴ клеток/лунка для клеток H1755 в 100 мкл/лунка питательной среды, содержащей 10% FBS. После инкубирования в течение ночи при 37°C с 5% CO₂ клетки обрабатывали в течение 2 ч при 37°C, 5% CO₂ соединениями, приготовленными в виде серии из 9 последовательных 3,33-кратных разведений с конечными концентрациями соединений в диапазоне от 66 пМ до 10 мкМ и 0,25% постоянной концентрацией DMSO. Контрольные лунки содержали либо только 0,25% DMSO (неингибированный контроль), либо 10 мкМ биниметиниба (контроль полного ингибирования). Уровни фосфорилированного ERK определяют с использованием протокола In Cell Western: после инкубирования с соединениями питательную среду удаляли и клетки фиксировали 0,4% формальдегидом в PBS (фосфатно-солевой буфер) в течение 20 мин при комнатной температуре. Клетки пермеабелизировали 100% метанолом в течение 10 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали PBS, содержа-

шим 0,05% Tween-20, и блокировали в течение 1 ч при комнатной температуре блокирующим буфером LI-COR (LI-COR Biosciences; № по каталогу 927-40000). Затем планшеты инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре с 50 мкл анти-фосфо-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) в разведении 1:400 (Cell Signaling; № по каталогу 9101) и анти-GAPDH в разведении 1:1000 (Millipore; № по каталогу MAB374) в блокирующем буфере LI-COR, содержащем 0,05% Tween-20. Планшеты промывали PBS, содержащим 0,05% Tween-20, затем инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч с 50 мкл антикроличьего AlexaFluor 680 в разведении 1:1000 (Life Technologies; № по каталогу A21109) и антимышиного IRDye 800CW в разведении 1:1000 (LI-COR; № по каталогу 926-32210) в блокирующем буфере LI-COR, содержащем 0,05% Tween-20. Планшеты анализировали посредством считывания на инфракрасном тепловизоре Odyssey CLx. Для каждой лунки сигнал фосфо-ERK нормализовали к сигналу GAPDH и преобразовывали в POC с использованием следующего уравнения:

$$POC = \frac{\overline{Образец} - \overline{X}_{min}}{\overline{X}_{max} - \overline{X}_{min}} \times 100$$

где \overline{X}_{max} - Средние неингибированные контроли;

\overline{X}_{min} - Средние контроли полного ингибирования.

Затем значения IC₅₀ были рассчитаны с использованием 4-параметрической аппроксимации в программном обеспечении XLfit и представлены в табл. A1.

Таблица A1

№ примера	IC ₅₀ фермента BRAF V600E (нМ)	IC ₅₀ в клетках A357 (нМ)	IC ₅₀ в клетках H1755 (нМ)
1	60	32	103
2	36	15	58
3	30	16	61
4	32	19	80
5	14	4	20
6	13	6	66
7	12	5	31
8	10	12	26
9	7	14	85
10	8	12	84
11	7	17	75
12	7	8	97
13	6	6	78

14	5	3	21
15	6	2	16
16	6	7	43
17	4	7	80
18	4	2	18
19	4	5	39
20	3	2	29
21	3	7	33
22	3	15	52
23	3	6	29
24	2	8	25
25	2	16	94
26	6	4	15
27	5	5	27
28	4	7	38
29	3	9	35
30	2	4	42
31	1	9	168
32	2	5	83
33	1	8	84
34	4	4	54
35	2	21	163
36	1	5	61
37	4	4	33
38	2	5	27
39	3	8	55
40	2	4	50
41	3	5	42
42	2	4	42
43	1	4	45
44	2	3	56
45	4	4	102

46	1	2	103
47	2	2	23
48	3	1	36
49	2	3	70
50	2	1	20
51	77	58	278
52	141	124	857
53	7	6	25
54	17	4	33
55	45	27	124
56	1	4	23
57	3	27	61
58	3	6	32
59	1	10	60
60	2	7	61
61	2	25	194
62	13	31	185
63	1	7	84
64	2	7	64
65	2	13	127
66	4	6	44
67	2	8	76
68	21	64	286
69	7	22	88
70	8	14	43
71	301	69	161
72	299	195	н/д
73	234	121	н/д
74	203	160	н/д
75	191	114	н/д
76	183	622	н/д
77	177	127	н/д

78	114	189	н/д
79	111	138	н/д
80	103	311	н/д
81	75	133	н/д
82	69	193	н/д
83	67	31	155
84	53	133	н/д
85	52	178	н/д
86	42	34	182
87	33	73	215
88	27	203	н/д
89	14	50	173
90	9	49	127
91	9	123	н/д
92	8	36	35
93	3	60	195
94	20	138	281
95	2	111	796
96	3	40	586
97	10	88	610
98	20	49	н/д
99	5	33	100
100	6	47	293
101	3	37	434
102	1	73	702
103	5	118	365
104	5	133	307
105	15	147	268
106	12	131	430
107	1	8	116
108	1	14	1592
109	7	13	272

110	8	6	48
111	10	12	80
112	20	24	105
113	38	40	358
114	16	36	174
115	10	21	н/д
116	4	15	н/д
117	11	23	н/д
118	4	6	41
119	6	8	51
120	2	4	69
121	9	7	18
122	2	3	н/д
123	4	5	н/д
124	17	21	10000
125	5	18	1009
126	3	2	26
127	2	2	16
128	16	25	128
129	12	9	37
130	11	7	38
131	16	13	38
132	13	3	33
133	5	1	11
134	7	68	327
135	3	22	189
136	6	7	89
137	8	37	н/д
138	3	6	26
139	4	3	10
140	16	52	н/д
141	20	23	н/д

142	24	20	н/д
143	8	45	н/д
144	10	33	н/д
145	6	25	н/д
146	27	31	н/д
147	19	67	н/д
148	27	426	854
149	8	108	337
150	18	342	548
151	14	283	538
152	29	305	329
153	71	310	н/д
154	28	404	879
155	7	99	1766
156	202	872	н/д
157	29	886	н/д
158	8	156	н/д
159	8	90	н/д
160	33	87	н/д
161	24	245	н/д
162	114	1276	н/д
163	8	179	н/д
164	113	1405	н/д

н/д - нет данных.

Пример А3

Анализ клеточного ингибирования фосфо-ERK.

Соединения по примеру 13, примеру 14 и примеру 126 оценивали в анализе фосфо-ERK в двух клеточных линиях с мутацией BRAF III класса: клетках NCI-H1666 (BRAF^{G466V}) и WM3629 (BRAF^{D594G}/NRAS^{G12D}). Клетки NCI-H1666 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Роквилл, Мэриленд), а клетки WM3629 были получены от Rockland Immunochemicals (Лимерик, Пенсильвания). Клетки поддерживали в питательной среде RPMI, содержащей 10% FBS.

Клетки собирали в соответствии со стандартными протоколами, подсчитывали и высевали в 96-луночные планшеты с плоским дном для культур тканей (Costar #3599) в количестве $2,5 \times 10^4$ клеток/луночка в 100 мкл/луночка питательной среды, содержащей 10% FBS. После инкубирования в течение ночи при 37°C с 5% CO₂ клетки обрабатывали в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂ ингибиторами, приготовленными в виде серии из 9 последовательных 3,33-кратных разведений с конечными концентрациями соединений в диапазоне от 66 пМ до 10 мкМ и 0,25% постоянной концентрацией DMSO. Контрольные лунки содержали либо только 0,25% DMSO (неингибированный контроль), либо 10 мкМ биниметиниба (контроль полного ингибирования). Уровни фосфорилированного ERK определяли с использованием протокола In Cell Western: после инкубирования с соединениями питательную среду удаляли, и клетки фиксировали 0,4% формальдегидом в PBS в течение 20 мин при комнатной температуре. Клетки пермеабелизовали 100% метанолом в течение 10 мин при комнатной температуре. Планшеты промывали PBS, содержащим 0,05% Tween-20, и блокировали в течение 1 ч при комнатной температуре блокирующим буфером LI-COR (LI-COR Biosciences; № по каталогу 927-40000). Затем планшеты инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре с 50 мкл анти-фосфо-ERK1/2 (Thr202/Тyr204) в разведении 1:400 (Cell Signaling; № по каталогу 9101) и анти-GAPDH в разведении 1:1000 (Millipore; № по каталогу MAB374) в блокирующем буфере LI-COR, содержащем 0,05% Tween-20. Планшеты промывали PBS, содержащим 0,05% Tween-20, затем инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч с 50 мкл антикриоличьего AlexaFluor 680 в разведении 1:1000 (Life Technologies; № по каталогу A21109) и анти-мышинного IRDye 800CW в разведении 1:1000 (LI-COR; № по каталогу 926-32210) в блокирующем буфере LI-COR, содержащем 0,05% Tween-20. Планшеты анализировали посредством считывания на инфракрасном тепловизоре Odyssey CLx. Для каждой лунки сигнал фосфо-ERK нормализовали к сигналу

GAPDH и преобразовывали в РОС с использованием следующего уравнения:

$$POC = \frac{\text{Образец} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100$$

где \bar{X}_{\max} - Средние неингибированные контроли;

\bar{X}_{\min} - Средние контроли полного ингибирования.

Затем значения IC₅₀ были рассчитаны с использованием 4-параметрической аппроксимации в программном обеспечении XLfit и представлены в табл. A2.

Пример A4. Анализ пролиферации.

Соединения по примеру 13, примеру 14 и примеру 126 оценивали в анализе пролиферации в двух клеточных линиях с мутацией BRAF III класса: клетках NCI-H1666 (BRAF^{G466V}) и WM3629 (BRAF^{D594G}/NRAS^{G12D}). Клетки NCI-H1666 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Роквилл, Мэриленд), а клетки WM3629 были получены от Rockland Immunochemicals (Лимерик, Пенсильвания). Клетки поддерживали в питательной среде RPMI, содержащей 10% FBS.

Клетки собирали в соответствии со стандартными протоколами, подсчитывали и высевали в 96-луночные планшеты с плоским дном для культуры тканей (Costar #3599) в количестве 2000-5000 клеток/луночка в 100 мкл/луночка питательной среды, содержащей 10% FBS. Клетки инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение ночи, затем обрабатывали ингибиторами, приготовленными в виде серии из 9 последовательных 3,33-кратных разведений с конечными концентрациями соединений в диапазоне от 66 пМ до 10 мкМ и 0,25% постоянной концентрацией DMSO. Контрольные луночки содержали только 0,25% DMSO. После 3-5 суток инкубирования при 37°C, 5% CO₂ определяли жизнеспособность клеток посредством добавления в каждую луночку 100 мкл реагента CellTiter-Glo® (Promega) и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре. Контроли "0 сутки" определяли посредством проведения анализа CellTiter-Glo® в контрольных луночках с DMSO во время обработки соединением (Контроль "0 сутки" составляет 0 РОС). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере Cytation 5 (BioTek), и значения преобразовывали в РОС с использованием следующего уравнения:

$$POC = \frac{\text{Образец} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100$$

где \bar{X}_{\max} - Средние DMSO контроли;

\bar{X}_{\min} - Средние DMSO контроли "0 сутки".

Значения IC₅₀ были рассчитаны с использованием 4-параметрической аппроксимации в программном обеспечении XLfit и показаны в табл. A2.

Таблица A2

Соединение	IC ₅₀ (нМ)			
	NCI-H1666		WM3629	
	pERK	Пролиферация	pERK	Пролиферация
Пример 13	15	240	0,7	более 10000
Пример 14	7,1	120	0,2	более 10000
Пример 126	15	390	1,4	более 10000

Пример B.

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.

Клетки MDCKII, трансфицированные BCRP, культивировали и высевали согласно рекомендациям производителя. Условия анализа включали присутствие и отсутствие BCRP-специфичного ингибитора, KO143, в концентрации 0,3 мкМ, чтобы установить вклад BCRP в величину эффлюкса тестируемого соединения.

Для оценки функциональности эффлюкса P-gp 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 дозоровочные 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 луночку добавляли 250 мкл базолатеральных сред без соединения или желтого люцифера. Для определения транспорта из базолатеральной в апикальную часть (из В в А) в каждую луночку добавляли 250 мкл тестируемого образца в транспортном буфере, а в каждую вставочную луночку 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% CO₂. 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:Н₂O 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 мин. 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 лабеталола, внутреннего стандарта).

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

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

где C_d, V, t и C₀ 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 8×10⁻⁶ см/с, соединение считается имеющим среднюю проницаемость, если проницаемость составляет от 2×10⁻⁶ см/с до 8×10⁻⁶ см/с, и соединение считается имеющим низкую проницаемость, если проницаемость составляет менее 2×10⁻⁶ см/с.

Таблица В1

№ Примера	Проницаемость ($\times 10^{-6}$ см/с)
1	31
2	31
3	33
4	27
5	27
6	27
7	29
8	23
9	29
10	27
11	28
12	28
13	32
14	28
15	26
16	29
17	24
18	40
19	30
20	37

21	26
22	34
23	24
24	27
25	30
26	31
27	39
28	37
29	28
30	40
31	31
32	32
33	25
34	30
35	31
36	25
37	29
38	33
39	23
40	29
41	29
42	27
43	32
44	34
45	40
46	30
47	26
48	29
49	30
50	26
51	н/д
52	н/д

53	30
54	31
55	33
56	н/д
57	25
58	27
59	31
60	18
61	29
62	29
63	39
64	34
65	28
66	25
67	24
68	25
69	25
70	25
71	40
72	н/д
73	н/д
74	н/д
75	н/д
76	н/д
77	н/д
78	34
79	28
80	н/д
81	н/д
82	13
83	32
84	18

85	26
86	28
87	21
88	25
89	21
90	31
91	17
92	22
93	33
94	22
95	25
96	27
97	30
98	31
99	34
100	н/д
101	н/д
102	н/д
103	25
104	22
105	н/д
106	22
107	30
108	25
109	34
110	34
111	29
112	28
113	18
114	31
115	28
116	34

117	30
118	34
119	32
120	30
121	35
122	31
123	32
124	43
125	37
126	44
127	34
128	49
129	37
130	30
131	55
132	36
133	33
134	33
135	29
136	24
137	36
138	33
139	32
140	48
141	29
142	21
143	16
144	27
145	29
146	17
147	28
148	22

149	25
150	27
151	28
152	37
153	н/д
154	26
155	34
156	н/д
157	23
158	26
159	33
160	38
161	27
162	н/д
163	23
164	н/д

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) при использовании следующего уравнения:

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

Коэффициенты эффлюкса для соединений, раскрытых здесь, при тестировании в этом анализе, представлены в табл. В2.

Таблица В2

№ Примера	MDR1	BCRP
1	1,7	1,4
2	1,2	1,0
3	1,3	1,5
4	1,6	2,1
5	3,8	3,4
6	1,9	1,3
7	1,7	2,2

046758

8	2,5	1,3
9	1,1	1,1
10	1,6	0,7
11	1,3	0,8
12	1,1	0,9
13	1,5	1,8
14	3,2	5,4
15	6,8	13,4
16	5,9	4,5
17	1,3	1,1
18	3,0	4,9
19	2,1	1,3
20	2,2	1,8
21	5,6	13,0
22	2,7	5,6
23	3,0	17,6
24	2,5	2,6
25	1,6	2,4
26	3,3	3,7
27	2,7	4,4
28	2,0	1,7
29	1,7	2,9
30	1,5	1,2
31	1,2	1,0
32	1,8	1,0
33	1,7	2,2
34	2,9	2,6
35	1,5	2,1
36	2,9	9,9
37	2,4	1,5
38	1,2	1,8
39	1,3	0,9

046758

40	2,0	2,3
41	1,9	2,5
42	1,8	2,4
43	1,8	1,9
44	1,4	0,9
45	1,6	1,6
46	2,8	6,3
47	3,6	2,5
48	2,2	1,7
49	1,4	1,0
50	5,3	6,3
51	н/д	н/д
52	н/д	н/д
53	2,0	1,8
54	3,6	3,0
55	1,5	1,0
56	2,3	2,8
57	0,9	0,9
58	5,3	7,3
59	4,9	12,9
60	3,1	1,6
61	2,2	3,3
62	1,6	1,0
63	1,7	3,6
64	4,5	н/д
65	1,3	1,0
66	2,2	3,1
67	1,4	1,0
68	0,7	1,0
69	0,8	0,9
70	1,8	1,0
71	1,2	0,9

72	н/д	н/д
73	н/д	н/д
74	н/д	н/д
75	н/д	н/д
76	н/д	н/д
77	н/д	н/д
78	1,5	1,0
79	1,3	1,0
80	н/д	0,6
81	н/д	н/д
82	1,2	1,0
83	2,2	1,9
84	0,8	0,8
85	1,7	0,9
86	1,9	1,6
87	1,0	0,6
88	1,2	0,6
89	1,3	1,0
90	2,3	3,5
91	1,5	0,8
92	1,2	1,9
93	1,4	0,8
94	0,9	1,7
95	2,7	6,8
96	1,2	1,1
97	0,9	1,8
98	1,1	1,1
99	1,7	1,4
100	н/д	н/д
101	н/д	н/д
102	н/д	н/д
103	3,2	3,5

104	1,2	1,3
105	н/д	н/д
106	1,2	0,8
107	2,7	1,9
108	1,2	0,8
109	1,1	0,8
110	1,5	1,4
111	1,5	1,3
112	1,3	1,3
113	1,3	1,9
114	2,2	5,2
115	1,6	1,5
116	2,7	2,1
117	1,5	1,5
118	3,5	н/д
119	3,8	н/д
120	3,8	н/д
121	1,9	6,0
122	2,3	7,8
123	2,5	5,4
124	1,1	1,3
125	1,2	1,6
126	2,1	4,2
127	3,8	5,1
128	1,5	1,3
129	1,6	5,3
130	2,3	7,6
131	2,1	1,7
132	2,7	н/д
133	5,7	н/д
134	1,4	6,4
135	1,9	5,1

136	3,0	18,3
137	2,0	1,5
138	3,1	3,1
139	5,3	н/д
140	1,2	0,8
141	1,7	2,2
142	3,2	2,5
143	2,6	3,9
144	5,2	н/д
145	2,6	2,4
146	6,9	н/д
147	1,0	н/д
148	2,4	1,8
149	1,2	3,2
150	1,3	1,4
151	1,5	1,8
152	1,3	1,4
153	н/д	н/д
154	1,4	1,3
155	1,4	1,2
156	н/д	н/д
157	1,2	1,2
158	1,5	1,1
159	1,8	1,1
160	1,3	1,3
161	1,9	2,6
162	н/д	н/д
163	1,9	1,4
164	н/д	н/д

н/д - нет данных.

Пример С.

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

Способность репрезентативных соединений проникать через BBB 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 посредством метода жидкостной хроматографии-тандемной 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×g при 4°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 посредством метода 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*, разделенную на свободную концентрацию в плазме *in vitro*, с использованием следующего уравнения: $(B/P) \times (B_{fu}/P_{fu})$. В табл. С представлены соотношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме соединений, раскрытых здесь.

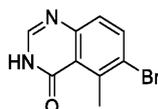
Таблица С

№ Примера	Соотношение В/Р (свободная фракция)
6	0,87-1,76
7	0,37-0,61
9	0,36-0,40
12	0,34-0,39
13	0,75-0,93
14	0,13-0,39
17	0,61-0,64
19	0,61-0,83
20	0,40-0,58
29	0,41-0,55
30	0,51-0,64
37	0,66-0,73
38	0,20-0,24
40	0,55-0,72
41	0,35-0,45
44	0,35-0,47
48	0,29-0,33
70	0,17-0,36
126	0,12-0,17
129	0,18-0,22
130	0,12-0,16
131	0,30-0,50

Примеры синтеза.

Получение промежуточных соединений синтеза.

Промежуточное соединение P1

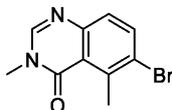


6-Бром-5-метилхиназолин-4(3H)-он.

6-Амино-3-бром-2-метилбензойную кислоту (10 г; 43 ммоль) и ацетат формамина (5,4 г; 52 ммоль) растворяли в этаноле (172 мл) в колбе на 500 мл с обратным холодильником. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (300 мл) и интенсивно перемешивали в течение 60 мин. Полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации, и осадок на фильтре промывали водой

(500 мл). Твердые вещества сушили под вакуумом с получением 6-бром-5-метилхиназолин-4(3H)-она (6,9 г; 66%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении), m/z) составляет 239,0; 241,0 (M+H).

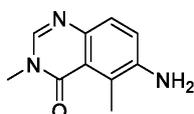
Промежуточное соединение P2.



6-Бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он.

6-Бром-5-метилхиназолин-4(3H)-он (промежуточное соединение P1) (11 г; 46,0 ммоль), карбонат калия (14,0 г; 101 ммоль) и йодметан (13,1 г; 92,0 ммоль) растворяли в безводном DMF (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Всю реакционную смесь выливали прямо в 900 мл воды и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и сушили в течение ночи под глубоким вакуумом с получением 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (10,1 г; 87%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, m/z) составляет 253,0; 255,0 (M+H).

Промежуточное соединение P3



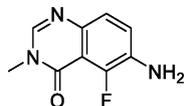
6-Амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он.

Стадия 1: получение 6-((4-метоксибензил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Раствор (4-метоксифенил)метанамина (1,20 мл; 9,18 ммоль), 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (промежуточное соединение P2) (2,02 г; 7,98 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,365 г; 0,399 ммоль), Xantphos (0,693 г; 1,20 ммоль) и Cs₂CO₃ (7,80 г; 23,9 ммоль) в толуоле (53,2 мл) помещали в пробирку под давлением и барботировали аргоном в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 90°C в течение 60 ч. Добавляли дополнительное количество Pd₂(dba)₃ (0,365 г; 0,399 ммоль) и Xantphos (0,693 г; 1,20 ммоль) и раствор снова барботировали аргоном в течение 10 мин, герметизировали и нагревали до 90°C в течение еще 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью от 5 до 95% EtOAc/DCM, с получением 6-((4-метоксибензил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (2,4 г; 97%). МС (ХИАД, m/z) составляет 310,2 (M+H).

Стадия 2: получение 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Раствор 6-((4-метоксибензил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (2,4 г; 7,76 ммоль) перемешивали в 50 мл DCM и 25 мл TFA в течение 2 ч. Раствор концентрировали, и остаток растворяли в 100 мл DCM, 10 мл MeOH и интенсивно перемешивали с 4 г K₂CO₃ в течение 30 мин. K₂CO₃ удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя смесью от 1 до 10% MeOH/DCM (1% NH₄OH) с получением 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (1,45 г; 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.2 (br-s, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 190,1 (M+H).

Промежуточное соединение P4



6-Амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он.

Стадия 1: получение 6-бром-5-фторхиназолин-4(3H)-она. 6-Амино-3-бром-2-фторбензойную кислоту (4,51 г; 19,3 ммоль) растворяли в EtOH (200 мл) и затем обрабатывали ацетатом формамидина (6,02 г; 57,8 ммоль) и затем нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством ацетата формамидина (3,01 г; 28,9 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в воду и затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали рассолом (1×) и затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-5-фторхиназолин-4(3H)-она (4,28 г; 91%). МС (ХИАД, m/z) составляет 243,0; 245,0 (M+H).

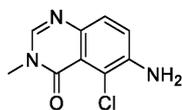
Стадия 2: получение 6-бром-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она. 6-Бром-5-фторхиназолин-4(3H)-он (4,28 г; 17,6 ммоль) растворяли в DMF (70 мл) и затем обрабатывали йодметаном (1,32 мл; 21,1 ммоль) с последующей обработкой карбонатом калия (3,65 г; 26,4 ммоль) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали водой (3×) с последующим промыванием рассолом (1×), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полу-

ченный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением 6-бром-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (3,33 г; 74%). МС (ХИАД, m/z) составляет 257,0; 259,0 (M+H).

Стадия 3: получение 6-амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она. 6-Бром-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (3,18 г; 12,37 ммоль) растворяли в толуоле (125 мл) и обрабатывали трет-бутилкарбаматом (1,59410 г; 13,61 ммоль), трис-(дипенилиденацетон)дипалладием (1,13 г; 1,24 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (1,79 г; 3,09 ммоль) и карбонатом цезия (12,09 г; 37,11 ммоль) и затем барботировали аргоном в течение нескольких минут и нагревали до 110°C в атмосфере аргона, подаваемого из баллона, в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и разбавляли DCM (1 л) и перемешивали в течение 15 мин, фильтровали через набивку из Celite® (целита) и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (смесь вода/ACN (ацетонитрил) с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA (изопропиловый спирт) 4:1 и насыщенным NaHCO₃ (1×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (1,57 г; 65,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.05 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.51 (br-s, 2H), 3.40 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 194,1 (M+H).

Промежуточное соединение P5

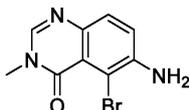


6-Амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он.

6-Амино-3-метилхиназолин-4(3H)-он (3,00 г; 17,1 ммоль) растворяли в THF (170 мл) и затем обрабатывали N-хлорсукцинимидом (2,40 г; 18,0 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством N-хлорсукцинимидом (1,14 г; 8,56 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток разбавляли 1,0 М HCl и экстрагировали DCM (3×). Объединенные DCM органические слои промывали 1,0 М HCl (2×) и водные слои нейтрализовали твердым NaHCO₃ до значения примерно pH 7-8 и затем экстрагировали смесью DCM:IPA 4:1 (2×). Объединенные DCM:IPA экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (2,47 г; 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.10 (s, 1H), 7.38-7.36 (d, 2H), 7.29-7.26 (d, 2H), 5.81 (br-s, 2H), 3.40 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 210,1; 212,1 (M+H).

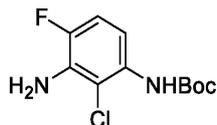
Промежуточное соединение P6



6-Амино-5-бром-3-метил-4а,8а-дигидрохинозаолин-4(3H)-он.

6-Амино-3-метилхиназолин-4(3H)-он (2,00 г; 11,3 ммоль) растворяли в THF (56 мл) и затем обрабатывали N-бромсукцинимидом (2,11 г; 11,9 ммоль) и смесь нагревали до 50°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали тиосульфатом натрия (насыщенный водный раствор; 100 мл; 1×) с последующим промыванием бикарбонатом натрия (насыщенный водный раствор; 100 мл; 1×). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 на силикагеле, элюируя смесью вода/ацетонитрил, с получением 6-амино-5-бром-3-метил-4а,8а-дигидрохинозаолин-4(3H)-она (1,01 г; 35%). МС (ХИАД, m/z) составляет 254,0; 256,0 (M+H).

Промежуточное соединение P7



трет-Бутил (3-амино-2-хлор-4-фторфенил)карбамат.

Стадия 1: получение метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензоата. Метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоат (5,06 г; 24,9 ммоль) растворяли в DCM (250 мл) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь последовательно обрабатывали триэтиламино (10,4 мл; 74,6 ммоль), 4-(диметиламино)пиридином (0,304 г; 2,49 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонатом (13,6 г; 62,1 ммоль) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гекса-

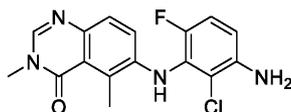
ны/ацетон, с получением метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензоата (7,55 г; 100%), который использовали сразу на следующей стадии в виде смеси моно/бис-Вос-продуктов.

Стадия 2: получение 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензойной кислоты. Метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензоат (7,55 г; 24,9 ммоль) растворяли в смеси THF/MeOH 1:1 (120 мл) и затем обрабатывали 2,0 М водным NaOH (37,3 мл; 74,6 ммоль) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством воды и экстрагировали Et₂O (2×250 мл). Et₂O объединенные органические слои объединяли и промывали 1,0 М NaOH (1×50 мл). Объединенные водные слои подкисляли до значения примерно pH 4 при использовании 4,0 М HCl и затем экстрагировали смесью DCM/IPA, 4:1, (2×250 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензойной кислоты (5,53 г; 77%), которую использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Получение трет-бутил (3-амино-2-хлор-4-фторфенил)карбамата. 3-((Трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензойную кислоту (5,53 г; 19,1 ммоль) растворяли в DMF (100 мл) и последовательно обрабатывали триэтиламин (7,98 мл; 57,27 ммоль) и дифенилфосфорилизидом (6,17 мл; 28,63 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл) и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли дополнительным количеством воды (50 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Органические экстракты объединяли и промывали водой (3×100 мл) и рассолом (1×50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексаны/ацетон и затем снова смесью гексаны/MTBE (метил-трет-бутиловый эфир), с получением трет-бутил-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)карбамата (1,05 г; 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

Промежуточное соединение P8



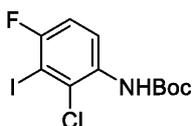
6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он.

Стадия 1: получение трет-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата. трет-Бутил-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)карбамат (56,7 мг; 0,217 ммоль), 6-бром-3,5-диметилхинозаолин-4(3H)-он (50 мг; 0,198 ммоль), карбонат цезия (193 мг; 0,593 ммоль), Хант-фос (17,1 мг; 0,0296 ммоль) и трис(дибензилденацетон)дипалладий(0) (9,05 мг; 0,0099) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и заполняли аргоном. Добавляли толуол (0,988 мл) и раствор барботировали аргоном в течение 5 мин, а затем сосуд герметизировали и нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через набивку из Celite® и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением трет-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата в виде желтоватого твердого вещества (81 мг; 95%). МС (ХИАД, m/z) составляет 333,1 (M+Вос).

Стадия 2: получение 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхинозаолин-4(3H)-она. трет-Бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамат (81 мг; 0,187 ммоль) растворяли в DCM (4,7 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,5 мл) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH и 1% NH₄OH, с получением 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхинозаолин-4(3H)-она в виде светло-желтого твердого вещества (37 мг; 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 333,1 (M+H).

Промежуточное соединение P9



трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамат.

Стадия 1: получение 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина. В четырехгорлой колбе на 5 л, оборудованной 3 капельными воронками, датчиком внутренней температуры и магнитной мешалкой, растворяли 2-хлор-4-фторанилин (82,03 мл; 687,0 ммоль) в THF (1,5 л) в противотоке N₂ и охлаждали до -78°C. Реакционную смесь по каплям обрабатывали бутиллитием (2,5 М в гексанах) (299,5 мл; 748,8 ммоль) и оставляли для

перемешивания при -78°C в течение 15 мин после полного добавления. Реакционную смесь по каплям обрабатывали раствором 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (155,3 г; 721,4 ммоль) в THF (500 мл) и оставляли для перемешивания при -78°C в течение 30 мин после полного добавления. Реакционную смесь по каплям обрабатывали дополнительным количеством бутиллития (2,5 М в гексанах) (299,5 мл; 748,8 ммоль) и затем ледяную баню удаляли после полного добавления и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь обратно охлаждали до -78°C и по каплям обрабатывали дополнительным количеством бутиллития (2,5 М в гексанах) (299,5 мл; 748,8 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин после полного добавления. Реакционную смесь по каплям обрабатывали раствором иода (249,3 г; 982,4 ммоль) в THF (600 мл), ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали 1000 мл воды с последующей обработкой соляной кислотой (4,0 М водный раствор) (601,1 мл; 2404,5 ммоль) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали до значения примерно pH 8 при использовании твердого NaHCO_3 , и затем обрабатывали тиосульфатом натрия (3,0 М водный раствор) (801,5 мл; 2404,5 ммоль) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь переносили в экстракционную воронку, ополаскивая колбу MTBE и водой, и затем слои разделяли. Органический слой промывали рассолом (1×) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (186,49 г; 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6.97-6.93 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.41 (br-s, 2H).

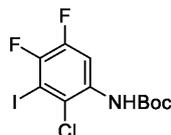
Стадия 2: получение бис-трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата. В одногорлой колбе на 3 л растворяли 2-хлор-4-фтор-3-йоданилин (186,49 г; 686,99 ммоль) в THF (2,0 л) и обрабатывали 4-(диметиламино)пиридином (8,39 г; 68,7 ммоль) с последующим добавлением ди-трет-бутилкарбоната (314,87 г; 1442,7 ммоль) и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч на воздухе с использованием колонки Вигро (Vigreux). Реакционную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в DCM (1 л) и разбавляли гексанами (1 л) и перемешивали в течение 15 мин, затем пропускали через небольшую прокладку из диоксида кремния, элюируя дополнительным количеством смеси DCM:гексаны 1:1 (2,5 л). Фильтрат концентрировали досуха и полученные твердые вещества суспендировали в гептане (500 мл) и перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и фильтровали, промывали дополнительным количеством охлажденного (0°C) гептана (500 мл) и собирали светло-коричневые твердые вещества с получением бис-трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (145,5 г; 45%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.55-7.51 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 1.33 (s, 18H).

Стадия 3: получение трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата. Бис-трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамат (331,7 г; 703,2 ммоль) растворяли в MeOH (1,8 л) и обрабатывали карбонатом калия (106,9 г; 773,5 ммоль), затем нагревали до 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в 6,0 л воды и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, промывали дополнительным количеством воды (1000 мл) и собирали светло-коричневые твердые вещества с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (258,0 г; 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Промежуточное соединение P10



трет-Бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбамат.

Стадия 1: получение 2-хлор-4,5-дифтор-3-йоданилина. Раствор 2-хлор-4,5-дифторанилина (26,0 г; 158,97 ммоль) растворяли в THF (1,0 л) в противотоке N_2 и охлаждали до -78°C . Реакционную смесь по каплям обрабатывали бутиллитием (2,5 М в гексанах) (66,768 мл; 166,92 ммоль) и оставляли для перемешивания при -78°C в течение 15 мин после полного добавления. Реакционную смесь по каплям обрабатывали раствором 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (35,932 г; 166,92 ммоль) в THF (250 мл) и оставляли для перемешивания при -78°C в течение 30 мин после полного добавления. Реакционную смесь по каплям обрабатывали дополнительным количеством бутиллития (2,5 М в гексанах) (66,768 мл; 166,92 ммоль). Ледяную баню удаляли после полного добавления и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч. Реакционную смесь вновь охлаждали до -78°C и по каплям обрабатывали дополнительным количеством бутиллития (2,5 М в гексанах) (66,768 мл; 166,92 ммоль) и оставляли для перемешивания при -78°C в течение 30 мин после полного добавления. Реакционную смесь по каплям обрабатывали раствором йода (60,522 г; 238,46 ммоль) в THF (600 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали 500 мл воды с последующей обработкой соляной кислотой (4,0 М водный раствор) (139,10 мл; 556,40 ммоль) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали до значения примерно pH 8 при использо-

вании твердого NaHCO_3 и затем обрабатывали тиосульфатом натрия (3,0 М водный раствор) (185,47 мл; 556,40 ммоль) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали МТВЕ (1×1000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1×500 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4,5-дифтор-3-йоданилина (46,0 г; 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6.82-6.77 (m, 1H), 5.68 (br-s, 2H).

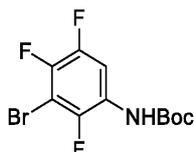
Стадия 2: получение бис-трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбамата. 2-Хлор-4,5-дифтор-3-йоданилин (46,0 г; 159 ммоль) растворяли в THF (1000 мл) и обрабатывали 4-(диметиламино)пиридином (1,94 г; 15,9 ммоль) с последующей обработкой ди-трет-бутилдикарбонатом (72,8 г; 334 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и полученный остаток растворяли в смеси DCM:гексаны 1:1 (500 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Смесь пропускали через прокладку из силикагеля, элюируя дополнительным количеством смеси DCM:гексаны 1:1 (1,5 л). Фильтрат концентрировали досуха с получением бис-трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбамата (77,8 г; выход 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.95-7.90 (m, 1H), 1.33 (s, 18H).

Стадия 3: получение трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбамата. Бис-трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбамат (77,8 г; 159 ммоль) растворяли в MeOH (650 мл) и обрабатывали карбонатом калия (24,2 г; 175 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем вливали в воду (2 л) и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали, промывали дополнительным количеством воды и собирали полученные коричневые твердые вещества. Твердые вещества сушили под глубоким вакуумом в течение 16 ч и затем суспендировали в гептане (250 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали дополнительным количеством гептана с получением трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбамата (34,9 г; 56,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.94 (br-s, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Промежуточное соединение P11



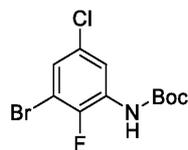
трет-Бутил (3-бром-2,4,5-трифторфенил)карбамат.

Стадия А: получение бис-трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбамата. В раствор 3-бром-2,4,5-трифторанилина (3,0 г; 13 ммоль) в THF (88 мл; 13 ммоль) добавляли DMAP (0,16 г; 1,3 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (6,7 г; 31 ммоль) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (50% DCM/гексаны) с получением бис-трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбамата, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В: получение трет-бутил-(3-бром-2,4,5-трифторфенил)карбамата. В раствор бис-трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (5,7 г; 13 ммоль) в метаноле (67 мл) добавляли карбонат калия (2,03 г; 14,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 3 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученные твердые вещества разбавляли водой, перемешивали в течение 15 мин и затем фильтровали, промывали водой и сушили в течение ночи с получением трет-бутил-(3-бром-2,4,5-трифторфенил)карбамата (4,15 г; 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.4 (br-s, 1H), 7.82 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Промежуточное соединение P12



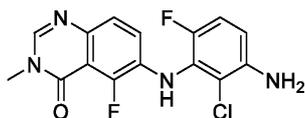
трет-Бутил-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)карбамат

3-Бром-5-хлор-2-фторанилин (2,43 г; 10,8 ммоль) растворяли в THF (110 мл) и обрабатывали 4-(диметиламино)пиридином (0,132 г; 1,08 ммоль) с последующей обработкой ди-трет-бутилдикарбонатом (4,96 г; 22,7 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и полученный остаток растворяли в MeOH (100 мл) и обрабатывали карбонатом калия (2,99 г; 21,7 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (1×), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением трет-бутил-(3-бром-

5-хлор-2-фторфенил)карбамата (2,92 г; 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.45 (br-s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Промежуточное соединение P13

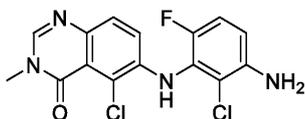


6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он

6-Амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (промежуточное соединение P4; 1,50 г; 7,76 ммоль) растворяли в толуоле (78 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбаматом (промежуточное соединение P9; 3,02 г; 8,15 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (0,36 г; 0,39 ммоль), Xantphos (0,67 г; 1,16 ммоль) и карбонатом цезия (5,06 г; 15,53 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение нескольких минут и затем нагревали при 110°C в течение 24 ч в атмосфере аргона, подаваемого из баллона. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (1 л) и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через набивку из Celite® и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным NaHCO_3 (1x) и затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (1,26 г; 48%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.05-7.00 (t, 1H), 6.94-6.89 (t, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.28 (br-s, 2H), 3.43 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 337,1; 339,1 (M+H).

Промежуточное соединение P14

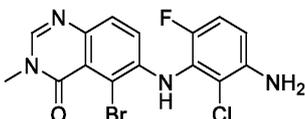


6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он

6-Амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (2,35 г; 11,2101 ммоль) растворяли в толуоле (110 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбаматом (4,37 г; 11,77 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (0,51 г; 0,56 ммоль), Xantphos (0,97 г; 1,68 ммоль) и карбонатом цезия (7,30 г; 22,42 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение нескольких минут и затем нагревали, перемешивали при 110°C в атмосфере аргона, подаваемого из баллона, в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (1 л) и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через набивку из Celite® и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/ацетон). Выделенный продукт растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным NaHCO_3 (1x) и затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (2,67 г; 67%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.08-7.03 (t, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.41 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 353,0; 355,0 (M+H).

Промежуточное соединение P15

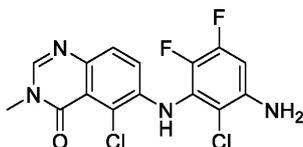


6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-бром-3-метилхиназолин-4(3H)-он

6-Амино-5-бром-3-метилхиназолин-4(3H)-он (800 мг; 3,15 ммоль) растворяли в толуоле (32 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбаматом (1,23 г; 3,31 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (144 мг; 0,16 ммоль), Xantphos (273 мг; 0,47 ммоль) и карбонатом цезия (2,05 г; 6,30 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение нескольких минут и затем нагревали и перемешивали при 110°C в атмосфере аргона, подаваемого из баллона, в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через набивку из Celite® и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода, 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с помощью MgSO_4 , фильтровали и концентрировали.

Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и промывали насыщенным водным NaHCO₃ с получением 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-бром-3-метилхиназолин-4(3H)-она (1,2 г; 96%). МС (ХИАД, m/z) составляет 397,0; 399,0 (M+H).

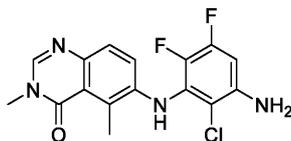
Промежуточное соединение P16



6-((3-Амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он

6-Амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (1,00 г; 4,77 ммоль) растворяли в толуоле (48 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-карбаматом (1,95 г; 5,01 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (218 мг; 0,24 ммоль), Xantphos (414 мг; 0,72 ммоль) и карбонатом цезия (3,89 г; 11,9 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение нескольких минут и перемешивали при 110°C в атмосфере аргона, подаваемого из баллона, в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через набивку из Celite® и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода, 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным водным NaHCO₃. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (35 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DCM (75 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃. DCM органический остаток концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (55-90% EtOAc/гексаны) с получением 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (390 мг; 22%). МС (ХИАД, m/z) составляет 371,0; 373,1 (M+H).

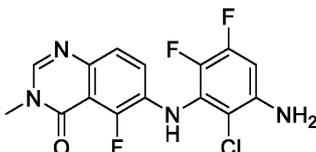
Промежуточное соединение P17



6-((3-Амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он

6-Амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (2,0 г; 11,0 ммоль) растворяли в толуоле (106 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-карбаматом (4,9 г; 13,0 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (0,97 г; 1,1 ммоль), Xantphos (1,5 г; 2,6 ммоль) и карбонатом цезия (6,9 г; 21,0 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение нескольких минут и затем перемешивали при 110°C в атмосфере аргона, подаваемого из баллона, в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (500 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через набивку из Celite® и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM-EtOAc). Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (22 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали 500 мл NaHCO₃ и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Смесь экстрагировали смесью DCM:IPA 4:1. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/ацетон) с получением 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (1,2 г; 32%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. МС (ХИАД, m/z) составляет 351,0; 353,0 (M+H).

Промежуточное соединение P18

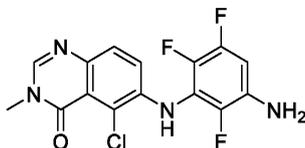


6-((3-Амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он

6-Амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (1170 мг; 6,05648 ммоль) растворяли в толуоле (61 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)карбаматом (2477,37 мг; 6,35931 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием (554,613 мг; 0,605648 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (876,119 мг; 1,51412 ммоль) и карбонатом цезия (3946,63 мг; 12,1130 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение нескольких минут и нагревали до 110°C в течение 16 ч в атмосфере аргона, подаваемого из баллона. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей

среды, разбавляли DCM и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через набивку из Celite® и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/ацетон) и затем полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли смесью DCM:IPA 4:1 и промывали насыщенным NaHCO₃ (1×), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (1,21 г; 56%). МС (ХИАД, m/z) составляет 355,0; 357,0 (M+H).

Промежуточное соединение P19

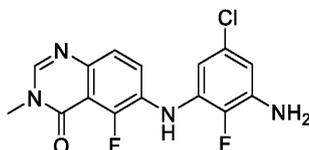


6-((3-Амино-2,5,6-трифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он.

Стадия А: получение трет-бутил-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)карбамата. Раствор 6-амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (200 мг; 0,95 ммоль), трет-бутил-(3-бром-2,4,5-трифторфенил)карбамата (327 мг; 1,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (43,7 мг; 0,0477 ммоль), Xantphos (82,8 мг; 0,143 ммоль) и карбоната цезия (777 мг; 2,39 ммоль) в толуоле (9,5 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин и затем нагревали до 110°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite®, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% DCM/EtOAc) с получением трет-бутил-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)карбамата (87 мг; 20,0%). МС (ХИАД, m/z) составляет 455,1 (M+H).

Стадия В: получение 6-((3-амино-2,5,6-трифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она. Раствор трет-бутил-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)карбамата (87 мг; 0,19 ммоль) в дихлорметане (960 мкл) и TFA (960 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc/DCM) с получением 6-((3-амино-2,5,6-трифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхинозаолин-4(3H)-она (65 мг; 96%). МС (ХИАД, m/z) составляет 355,1 (M+H).

Промежуточное соединение P20

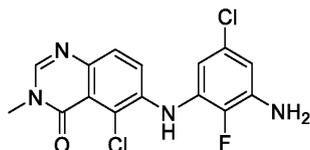


6-((3-амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхинозаолин-4(3H)-он.

Стадия А: получение трет-бутил-(5-хлор-2-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)амино)фенил)карбамата. Раствор 6-амино-5-фтор-3-метилхинозаолин-4(3H)-она (300 мг; 1,6 ммоль), трет-бутил-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)карбамата (529 мг; 1,63 ммоль), Pd₂(dba)₃ (71,1 мг; 0,0776 ммоль), Xantphos (135 мг; 0,233 ммоль) и карбоната цезия (1265 мг; 3,88 ммоль) в толуоле (15,5 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин и затем нагревали до 110°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite®, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-15% MeOH/DCM, 1% NH₄OH) с получением трет-бутил-(5-хлор-2-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)амино)фенил)карбамата (189 мг; 27,9%). МС (ХИАД, m/z) составляет 437,1 (M+H).

Стадия В: получение 6-((3-амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхинозаолин-4(3H)-она. Раствор трет-бутил-(5-хлор-2-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)амино)фенил)карбамата (189 мг; 0,433 ммоль) в дихлорметане (1082 мкл) и TFA (1082 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Раствор концентрировали и распределяли между DCM и насыщенным NaHCO₃. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-15% MeOH/DCM, 1% NH₄OH) с получением 6-((3-амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхинозаолин-4(3H)-она (70 мг; 48,0%). МС (ХИАД, m/z) составляет 337,1 (M+H).

Промежуточное соединение P21

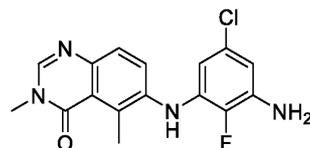


6-((3-Амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он.

Стадия А: получение трет-бутил-(5-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)карбамата. Раствор 6-амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (820 мг; 2,35 ммоль), трет-бутил-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)карбамата (800 мг; 2,46 ммоль), Pd₂(dba)₃ (107 мг; 0,117 ммоль), Xantphos (204 мг; 0,352 ммоль) и карбоната цезия (1912 мг; 5,87 ммоль) в толуоле (23,5 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин и затем нагревали до 110°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite®, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% DCM/EtOAc) с получением трет-бутил-(5-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)карбамата (525 мг; 49,3%). МС (ХИАД, m/z) составляет 453,1 (M+H).

Стадия В: получение 6-((3-амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она. Раствор трет-бутил-(5-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)карбамата (525 мг; 1,16 ммоль) в дихлорметане (2895 мкл) и TFA (2895 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор концентрировали и распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc/DCM) с получением 6-((3-амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (260 мг; 63,6%). МС (ХИАД, m/z) составляет 353,1 (M+H).

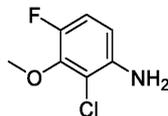
Промежуточное соединение P22



6-((3-Амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он

6-Амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (500 мг; 2,64 ммоль) растворяли в толуоле (26 мл) и обрабатывали трет-бутил-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)карбаматом (1,03 г; 3,17 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (241,98 мг; 0,26 ммоль), Xantphos (382,25 мг; 0,66 ммоль) и карбонатом цезия (1,721 г; 5,28 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение нескольких минут и затем нагревали до 110°C в атмосфере аргона, подаваемого из баллона, в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (500 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через набивку из Celite® и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) и затем растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (10 мл), и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали 500 мл NaHCO₃ и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Смесь экстрагировали смесью DCM:IPA 4:1 и органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-((3-амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (0,8 г; 90%) в виде желтого твердого вещества. МС (ХИАД, m/z) составляет 333,1; 335,1 (M+H).

Промежуточное соединение P23



2-Хлор-4-фтор-3-метоксианилин.

Стадия 1: получение 2-хлор-4-фтор-3-метоксибензальдегида. N,N,N'-триметилендиамин (1,77 мл; 13,6 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и охлаждали до -42°C в противотоке азота, затем обрабатывали н-бутиллитием (2,5 М в гексанах; 5,45 мл; 13,6 ммоль) и оставляли для перемешивания при -42°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и обрабатывали 50 мл раствора 4-фтор-3-метоксибензальдегида в THF (2,0 г; 13,0 ммоль) и затем нагревали до -42°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и обрабатывали н-бутиллитием (2,5 М в гексанах; 5,45 мл; 13,6 ммоль), затем нагревали до -42°C и оставляли для перемешивания в течение 1 ч. Реакционную смесь быстро переносили посредством канюли в 50 мл раствора гексахлорэтана (6,14 г; 26,0 ммоль) в THF при температуре окружающей среды и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали 4,0 М HCl и экстрагировали Et₂O (2×250 мл). Органиче-

ские фазы объединяли и промывали 1,0 М NaOH (1×100 мл), 1,0 М HCl (1×100 мл) и рассолом (1×50 мл) и затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (вода/ацетонитрил с 0,1% TFA) и фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным NaHCO₃ (1×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4-фтор-3-метоксибензальдегида (1,12 г; 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 1.10-1.61 (m, 1H), 7.52-7.48 (t, 1H), 3.94 (s, 3H).

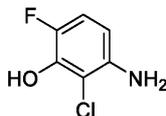
Стадия 2: получение 2-хлор-4-фтор-3-метоксибензойной кислоты. 2-Хлор-4-фтор-3-метоксибензальдегид (1,07 г; 5,67 ммоль) растворяли в ацетонитриле (57 мл) и обрабатывали 1,0 М водным раствором двухосновного фосфата натрия (8,51 мл; 8,51 ммоль) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь обрабатывали 35% (масс.) водным раствором пероксида водорода (0,732 мл; 8,51 ммоль) с последующим добавлением 1,0 М водного раствора хлорита натрия по каплям (8,51 мл; 8,51 ммоль), затем оставляли для нагревания до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали 3,0 М раствором тиосульфата натрия и разбавляли 1,0 М NaOH, затем промывали Et₂O (2×250 мл). Водный слой подкисляли до значения примерно pH 2 при использовании 4,0 М HCl и экстрагировали смесью DCM:IPA 4:1 (2×250 мл). Органические экстракты объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4-фтор-3-метоксибензойной кислоты (1,16 г; 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.45 (br-s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.40-7.36 (t, 1H), 3.89 (s, 3H).

Стадия 3: получение 2-хлор-4-фтор-3-метоксианилина. 2-Хлор-4-фтор-3-метоксибензойную кислоту (1,16 г; 5,67 ммоль) растворяли в DMF (57 мл) и обрабатывали триэтиламиноом (2,37 мл; 17,01 ммоль) с последующей обработкой дифенилфосфорилиазидом (1,83 мл; 8,51 ммоль) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали 10 мл воды и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (3×100 мл) и рассолом (1×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением 2-хлор-4-фтор-3-метоксианилина (640,9 мг; 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.98-6.94 (t, 1H), 6.52-6.49 (m, 1H), 5.24 (br-s, 2H), 3.82 (s, 3H).

Промежуточное соединение P24

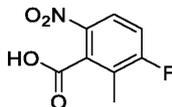


3-Амино-2-хлор-6-фторфенол.

В раствор 2-хлор-4-фтор-3-метоксианилина (400 мг; 2,2 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли BBr₃ (4,5 мл; 1,0 М в DCM; 4,5 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (3 мл), затем вливали в холодную воду (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические слои промывали водой (2×50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10% этилацетат в гексанах) с получением 3-амино-2-хлор-6-фторфенол в виде желтоватого твердого вещества (220 мг; 60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.87 (br-s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.22-6.01 (m, 1H), 5.03 (br-s, 2H). МС (m/z) составляет 159,8 (М-Н).

Промежуточное соединение P25

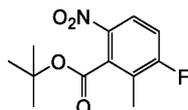


3-Фтор-2-метил-6-нитробензойная кислота.

В охлажденный льдом раствор 3-фтор-2-метилбензойной кислоты (5 г; 32,4 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (50 мл) медленно добавляли концентрированную HNO₃ (3,5 мл) и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду и твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали водой (2×50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 3-фтор-2-метил-6-нитробензойной кислоты в виде желтоватого твердого вещества (3,0 г; 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 2.32 (s, 3H); МС (m/z) составляет 197,6 (М-Н).

Промежуточное соединение P26

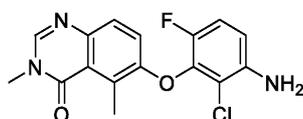


трет-Бутил 3-фтор-2-метил-6-нитробензоат.

В перемешиваемый раствор 3-фтор-2-метил-6-нитробензойной кислоты (800 мг; 4,02 ммоль) в смеси трет-BuOH и DCM (1:1; 5 мл) добавляли Woc_2O (1,38 мл; 6,03 ммоль) с последующим добавлением DMAP (147 мг; 1,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 15-20% этилацетата в гексанах с получением трет-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата в виде бесцветной жидкости (600 мг; 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.10-8.07 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Промежуточное соединение P27



6-(3-Амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он.

Стадия 1: получение метил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата. Метил-3-фтор-2-метилбензоат (4,17 г; 24,8 ммоль) растворяли в серной кислоте (24,1 мл; 248 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C . К ней медленно добавляли азотную кислоту (1,36 мл; 29,8 ммоль) и смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в 500 мл ледяной воды и перемешивали в течение 15 мин. Смесь экстрагировали EtOAc ($2 \times$), объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO_3 ($2 \times$), рассолом ($1 \times$), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь 5-более 95% вода-ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным NaHCO_3 ($1 \times$). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением метил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата (3,80 г; 72%).

Стадия 2: получение метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор метил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата (686 мг; 3,22 ммоль) и 3-амино-2-хлор-6-фторфенола (572 мг; 3,54 ммоль) в DMSO (15 мл) добавляли карбонат калия (1112 мг; 8,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя 10-50% EtOAc в гексанах, с получением метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (950 мг; 83%).

Стадия 3: получение метил-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (683,4 мг; 1,927 ммоль) в диоксане (17,8 мл) добавляли TEA (805,6 мкл; 5,780 ммоль), DMAP (23,54 мг; 0,1927 ммоль) и Woc_2O (1261 мг; 5,780 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (смесь 5-более 50% гексаны-EtOAc) с получением 3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (970 мг; 91%).

Стадия 4: получение метил-6-амино-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метилбензоата. В раствор метил-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (319 мг; 0,575 ммоль) в смеси THF/насыщенный водный NH_4Cl 1:1 (10 мл) добавляли железный порошок (321 мг; 5,75 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли 20% IPA в DCM и воде. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации и фильтрат промывали водой ($1 \times$), рассолом ($1 \times$), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-амино-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метилбензоата (260 мг). Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. МС (m/z) составляет 525,2 (M+H).

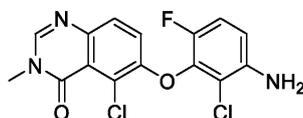
Стадия 5: получение трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата. Раствор метил-6-амино-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метилбензоата (260 мг; 0,495 ммоль) и ацетата формамида (61,9 мг; 0,594 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали до 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя 25-100% EtOAc

в гексанах, с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата (0,244 г; 95%). МС (m/z) составляет 520,1 (M+H).

Стадия 6: получение трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата. В раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата (0,244 г; 0,469 ммоль) в DMF добавляли K_2CO_3 (0,0973 г; 0,704 ммоль) с последующим добавлением MeI (0,0439 мл; 0,704 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата. Неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии. МС (m/z) составляет 534,2 (M+H).

Стадия 7: получение 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. В раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (0,251 г; 0,470 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя 50-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (0,144 г; 92%). МС (m/z) составляет 334,1 (M+H).

Промежуточное соединение P28



6-(3-Амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метил-3,4-дигидрохиназолин-4-он.

Стадия 1: получение метил-2-хлор-3-фторбензоата. В раствор 2-хлор-3-фторбензойной кислоты (3 г; 17,24 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (100 мл). Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-хлор-3-фторбензоата в виде желтой жидкости (2,9 г), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.70-7.62 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

Стадия 2: получение метил-2-хлор-3-фтор-6-нитробензоата. В охлажденный льдом раствор метил-2-хлор-3-фторбензоата (0,531 г; 2,82 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (5 мл) добавляли HNO_3 (0,233 мл; 3,52 ммоль; 70% (масс./масс.)). Реакционную смесь удаляли из ледяной бани и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и твердый Na_2CO_3 добавляли для доведения значения pH раствора до 2. Водную фазу экстрагировали DCM (3x25 мл) и объединенные органические фазы концентрировали с получением желтого масла, которое очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь 5-50% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и экстрагировали DCM (3x25 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-хлор-3-фтор-6-нитробензоата (411 мг; 59,4%) в виде прозрачного желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (8.41-8.36, m, 1H), (7.91-7.84, m, 1H), (3.96, s, 3H).

Стадия 3: получение метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлор-6-нитробензоата. В раствор метил-2-хлор-3-фтор-6-нитробензоата (85 мг; 0,364 ммоль) в DMSO (1,8 мл) добавляли твердый K_2CO_3 (126 мг; 0,910 ммоль) и 3-амино-2-хлор-6-фторфенол (64,7 мг; 0,400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем распределяли между этилацетатом (25 мл) и водой (15 мл). Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (15 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле (смесь 0-50% гексаны/этилацетат) с получением метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлор-6-нитробензоата (100 мг; 73,3%) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 4.07 (s, 3H).

Стадия 4: получение метил-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлор-6-нитробензоата. В раствор метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлор-6-нитробензоата (100 мг; 0,267 ммоль) в 1,4-диоксане (2,6 мл) добавляли триэтиламин (0,112 мл; 0,800 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (3,26 мг; 0,0267 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (175 мг; 0,800 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между этилацетатом (25 мл) и водой (15 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали по-

средством хроматографии на силикагеле (0-40% гексаны/этилацетат) с получением метил-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлор-6-нитробензоата (128 мг; 84%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.63-6.59 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.43 (s, 18H).

Стадия 5: получение метил-6-амино-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлорбензоата. В раствор метил-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлор-6-нитробензоата (105 мг; 0,182 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли железный порошок (102 мг; 1,82 ммоль) и насыщенный водный NH₄Cl (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл), затем фильтровали. Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-6-амино-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлорбензоата в виде желтого масла (99 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6: получение трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата. В раствор метил-6-амино-3-(3-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-хлорбензоата (99 мг; 0,182 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли ацетат формамида (20,0 мг; 0,193 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем концентрировали с получением смеси трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата и трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата, которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ХИАД, m/z) составляет 540,1 (M+H).

Стадия 7: получение трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата. В смесь трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата и трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (99 мг; 0,183 ммоль; подсчитано с использованием молекулярной массы трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли K₂CO₃ (38,0 мг; 0,275 ммоль) и йодметан (12,5 мкл; 0,202 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем распределяли между водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь 5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением 40 мг смеси продуктов, содержащей трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат и трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат (40 мг), в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ХИАД, m/z) составляет 554,1 (M+H).

Стадия 8: получение 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она. Смесь трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата и трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (40 мг) растворяли в DCM (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем концентрировали с получением белого твердого вещества, которое очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь 5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали DCM (3×15 мл). Органические фазы объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-онм (29,2 мг; 37% с 5 стадии) в виде рыжеватокоричневого твердого вещества. МС (ХИАД, m/z) составляет 354,0 (M+H).

Промежуточное соединение P29



6-(3-Амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он.

Стадия 1: получение метил-2,3-дифторбензоата. 2,3-Дифторбензойную кислоту (913,1 мг; 5,775 ммоль) растворяли в MeOH (58 мл), затем обрабатывали серной кислотой (140,2 мкл; 1,444 ммоль) и смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток разбавляли DCM и промывали насыщенным NaHCO₃ (1×), затем су-

шили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением метил-2,3-дифторбензоата (714,4 мг; 71,9%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H).

Стадия 2: получение метил-2,3-дифтор-6-нитробензоата. В холодный (0°C) раствор метил-2,3-дифторбензоата (714,4 мг; 4,150 ммоль) в серной кислоте (4030 мкл; 41,50 ммоль) по каплям добавляли азотную кислоту (297,8 мкл; 4,565 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем нейтрализовали до значения pH примерно 8 при использовании твердого Na_2CO_3 . Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические слои промывали водой (1×), рассолом (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/ацетон) с получением смеси метил-2,3-дифтор-6-нитробензоата и метил-2,3-дифтор-5-нитробензоата 1:1 (665,6 мг; 74%), которую использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: получение метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фтор-6-нитробензоата. Смесь метил-2,3-дифтор-6-нитробензоата и метил-2,3-дифтор-5-нитробензоата (665,6 мг; 3,065 ммоль) растворяли в DMSO (12 мл) и обрабатывали 3-амино-2-хлор-6-фторфенолом (544,8 мг; 3,372 ммоль) с последующей обработкой карбонатом калия (635,5 мг; 4,598 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой (3×), рассолом (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением смеси метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фтор-6-нитробензоата и метил-2-(3-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-3-фтор-5-нитробензоата 1:1 (860,9 мг; 78%), которую использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 4: получение метил-3-(3-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фтор-6-нитробензоата. Смесь метил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фтор-6-нитробензоата и метил-2-(3-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-3-фтор-5-нитробензоата (860,9 мг; 2,400 ммоль) растворяли в THF (24 мл) и обрабатывали 4-(диметиламино)пиридином (29,32 мг; 0,2400 ммоль) с последующей обработкой ди-трет-бутилдикарбонатом (1100 мг; 5,040 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 60 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/ EtOAc) с получением метил-3-(3-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фтор-6-нитробензоата (476,9 мг; 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.16-8.13 (dd, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.03-6.99 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.33 (s, 18H).

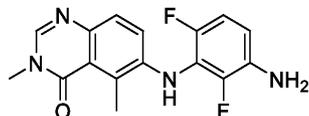
Стадия 5: получение метил-6-амино-3-(3-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фторбензоата. Метил-3-(3-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фтор-6-нитробензоат (461,7 мг; 0,8261 ммоль) растворяли в смеси THF:насыщенный NH_4Cl 1:1 (16,5 мл; 0,05 M) и затем обрабатывали железом (922,6 мг; 16,52 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc . Органический слой промывали водой (1×), рассолом (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением смеси метил-6-амино-3-(3-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фторбензоата и метил-6-амино-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фторбензоата (395,1 мг; 90%).

Стадия 6: получение бис-трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата. Смесь метил-6-амино-3-(3-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фторбензоата и метил-6-амино-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторфенокси)-2-фторбензоата (395,1 мг; 0,7470 ммоль) растворяли в EtOH (15 мл) и обрабатывали ацетатом формамидина (388,8 мг; 3,735 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 8 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой (1×), рассолом (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением смеси бис-трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-карбамата и трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-фенил)карбамата (342,4 мг; 88%).

Стадия 7: получение 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она. Смесь бис-трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата и трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата (342,4 мг; 0,6535 ммоль) растворяли в DMF (6,5 мл) и обрабатывали карбонатом калия (117,4 мг; 0,8496 ммоль) с последующей обработкой йодметаном (44,75 мкл; 0,7189 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой (3×), рассолом (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение

30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Объединенные требуемые фракции затем распределяли между DCM:IPA 4:1 и насыщенным NaHCO_3 (1×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (206,1 мг; 93%). МС (ХИАД, m/z) составляет 338,1; 340,1 (M+H).

Промежуточное соединение P30



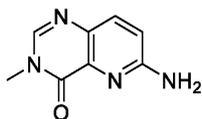
6-((3-Амино-2,6-дифторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он.

Стадия 1: получение ди-трет-бутил-(3-бром-2,4-дифторфенил)дикарбамата. 3-Бром-2,4-дифторанилин (375 мг; 1,80 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды с ди-трет-бутилдикарбонатом (826 мг; 3,79 ммоль) и DMAP (44,1 мг; 0,361 ммоль) в THF (9,014 мл) в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным NH_4Cl . Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: получение трет-бутил-(3-бром-2,4-дифторфенил)карбамата. Ди-трет-бутил-(3-бром-2,4-дифторфенил)дикарбамат (735 мг; 1,80 ммоль) растворяли в MeOH (6,0 мл) и добавляли карбонат калия (113 мкл; 1,98 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем фильтровали через набивку из целита и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством нормально-фазовой хроматографии (0-20% гексаны/EtOAc) с получением трет-бутил-(3-бром-2,4-дифторфенил)карбамата в виде белого твердого вещества (447 мг; 81% за 2 стадии).

Стадия 3: получение 6-((3-амино-2,6-дифторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. 6-Амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (50 мг; 0,26 ммоль), трет-бутил-(3-бром-2,4-дифторфенил)карбамат (81 мг; 0,26 ммоль), карбонат цезия (172 мг; 0,53 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 мг; 0,026 ммоль) и Xantphos (38 мг; 0,066 ммоль) растворяли в толуоле (2,6 мл) и затем нагревали до 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, концентрировали и затем восстанавливали в смеси DCM/TFA 1:1 (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Летучие вещества удаляли под вакуумом и неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь 0-30% MeCN/ H_2O , 0,1% TFA). Полученный продукт разбавляли DCM, промывали насыщенным водным NaHCO_3 и концентрировали с получением 6-((3-амино-2,6-дифторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (32 мг; 38%). МС (ХИАД, m/z) составляет 317,1 (M+H).

Промежуточное соединение P31



6-Амино-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он.

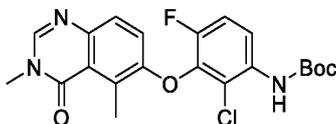
Стадия 1: 6-хлор-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он. В раствор 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (100 мг; 0,551 ммоль) и йодметана (44 мкл; 0,71 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,1 мл) добавляли карбонат калия (114 мг; 0,826 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем распределяли между этилацетатом и водой и органический слой промывали рассолом (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc/DCM) с получением 6-хлор-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (67 мг; выход 62%). МС (ХИАД, m/z) составляет 196,1 (M+H).

Стадия 2: 6-((4-метоксибензил)амино)-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он. Раствор 6-хлор-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (25 мг; 0,128 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (33 мкл; 0,25 ммоль) и основания Хунига (33 мкл; 0,19 ммоль) в DMSO (426 мкл) нагревали при 90°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM и водой. Органический слой промывали рассолом (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (смесь 1-10% MeOH/DCM, 1% NH_4OH) с получением неочищенного 6-((4-метоксибензил)амино)-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (25 мг; выход 66%). МС (ХИАД, m/z) составляет 297,1 (M+H).

Стадия 3: 6-амино-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он. Неочищенный 6-((4-метоксибензил)амино)-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (25 мг; 0,084 ммоль) перемешивали в TFA (422 мкл) и дихлорметане (422 мкл) в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем концентрировали, растворяли в TFA (422 мкл) и затем нагревали в герметичном сосуде

при 60°C в течение 3 суток. Реакционную смесь затем концентрировали и растворяли в 1 мл метанола и 1 мл DCM и затем пропускали через бикарбонатный анионит. Фильтрат затем концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (смесь 1-15% MeOH/DCM, 1% NH₄OH) с получением 6-амино-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (7,0 мг; выход 47%). МС (ХИАД, m/z) составляет 177,1 (M+H).

Промежуточное соединение P32



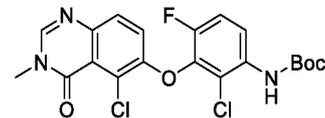
трет-Бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат.

Стадия 1: получение трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата. 6-(3-Амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (1,5 г; 4,5 ммоль) растворяли в THF (22 мл), затем обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (2,2 г; 9,9 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амином (55 мг; 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% DCM/EtOAc) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (2 г; 83%) в виде белого твердого вещества. ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8.28 (s, 1H), 7.55-7.54 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47-7.41 (d, 1H), 6.86-6.78 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.36 (s, 18H); МС (ХИАД, m/z) составляет 534,2, 536,2 (M+H).

Стадия 2: получение трет-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата. трет-Бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат (2 г; 3,7 ммоль) растворяли в MeOH (19 мл) и обрабатывали карбонатом калия (0,62 г; 4,5 ммоль), затем нагревали до 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, вливали в воду, подвергали воздействию ультразвука и фильтровали. Полученные твердые вещества очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% DCM/ацетон) с получением трет-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (1,5 г; 98%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8.89 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 6.97-6.92 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); МС (ХИАД, m/z) составляет 434,1; 436,1 (M+H).

Промежуточное соединение P33



трет-Бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат.

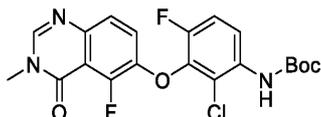
Стадия 1: получение трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата. 6-(3-Амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (1,5 г; 4,2 ммоль) растворяли в THF (21 мл) и обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (2,0 г; 9,3 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амином (52 мг; 0,43 ммоль), затем нагревали до 45°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% DCM/EtOAc) с получением промежуточного соединения трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (2 г; 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8.36 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.02-6.96 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.36 (s, 18H); МС (ХИАД, m/z) составляет 554,2; 556,2 (M+H).

Стадия 2: получение трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата. трет-Бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат (2 г; 3,6 ммоль) растворяли в MeOH (18 мл) и обрабатывали карбонатом калия (0,60 г; 4,3 ммоль), затем нагревали до 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, вливали в воду, подвергали воздействию ультразвука и фильтровали и полученные твердые вещества очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% DCM/ацетон) с получением трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (1,6 г; 100%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.49-7.43 (t, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); МС (ХИАД, m/z) составляет 454,2; 456,2 (M+H).

Промежуточное соединение P34



трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамат.

Стадия 1: получение трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-4-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата. 6-(3-Амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (1,5 г; 4,4 ммоль) растворяли в THF (22 мл) и обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (2,1 г; 9,8 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амином (54 мг; 0,44 ммоль), затем нагревали до 45°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% DCM/EtOAc) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-4-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата (1,8 г; 75%) в виде белого твердого вещества.

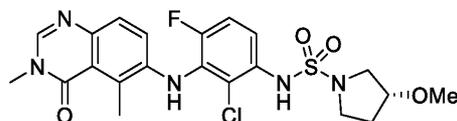
¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8.34 (s, 1H), 7.57-7.53 (d, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.23-7.17 (t, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.35 (s, 18H); МС (ХИАД, m/z) составляет 538,1; 540,1 (M+H).

Стадия 2: получение трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата. трет-Бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2-хлор-4-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамат (1,8 г; 3,35 ммоль) растворяли в MeOH (16,7 мл) и обрабатывали карбонатом калия (0,55 г; 4,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, вливали в воду, подвергали воздействию ультразвука и фильтровали и полученные твердые вещества очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% DCM/ацетон) с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамата (1,16 г; 80%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 8.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.31-7.25 (t, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); МС (ХИАД, m/z) составляет 438,1; 440,1.

Синтез соединений по примерам.

Пример 1



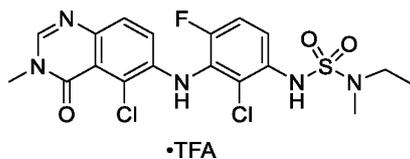
(R)-N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамид.

Стадия 1: получение (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида. Суспензию гидрохлорида (R)-3-метоксипирролидина (198 мг; 1,44 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (376 мкл; 2,16 ммоль) перемешивали в DCM (6 мл) при температуре окружающей среды до тех пор, пока смесь полностью не растворилась. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали сульфонилхлоридом (349 мкл; 4,32 ммоль). Охлаждающую баню удаляли через 30 мин и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством DCM и промывали 1,0 М HCl (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (212 мг; 74%), который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия 2: получение (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида. Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (50 мг; 0,15 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (212 мг; 1,0 ммоль) в пиридине (0,8 мл) герметизировали и нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь 5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Вещество дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/гексан) с получением (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида (40 мг; 54%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 496,1 (M+H).

Пример 2

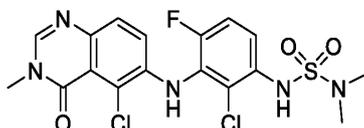


Трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-этил-N-метил)сульфамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (35 мг; 0,10 ммоль) и N-этил-N-метилсульфамоилхлорида (47 мг; 0,30 ммоль) в пиридине (0,50 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь 5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-этил-N-метил)сульфамида (22 мг; 48%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.15 (t, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 474,1 (M+H).

Пример 3



N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N,N-диметил)сульфамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08494 ммоль) и диметилсульфамоилхлорида (120 мг; 0,8494 ммоль) в пиридине (0,8 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N,N-диметил)сульфамида (13,6 мг; 35%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO): δ 9.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53-7.33 (m, 3H), 6.78-6.72 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.73 (s, 6H); МС (ХИАД, m/z) составляет 460,1; 462,1 (M+H).

Пример 4

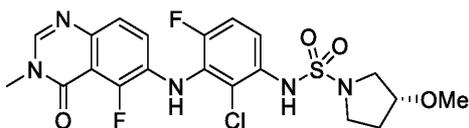


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-(N-этил-N-метил)сульфамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (28 мг; 0,0832 ммоль) и этил(метил)сульфамоилхлорида (106 мг; 0,673 ммоль) в пиридине (0,8 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-(N-этил-N-метил)сульфамида (28 мг; 74%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.01-6.93 (t, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.02-0.98 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 458,1; 460,1 (M+H).

Пример 5

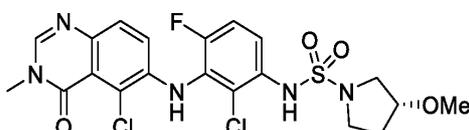


(R)-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (70 мг; 0,21 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (166 мг; 0,83 ммоль) в пиридине (2 мл) герметизировали и нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc/гексан) с получением (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)сульфамида (68 мг; 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40-7.38 (dd, 1H), 7.14-7.09 (t, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 500,1 (M+H).

Пример 6

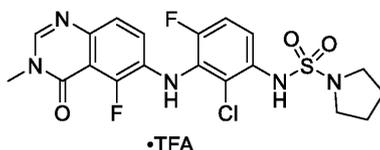


(R)-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (70 мг; 0,20 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (158 мг; 0,79 ммоль) в пиридине (2 мл) герметизировали и нагревали при 65°C в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc/гексан) с получением (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида (59 мг; 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.15-7.11 (t, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 516,1 (M+H).

Пример 7

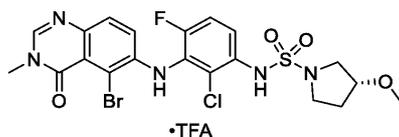


Трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (150 мг; 0,45 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорида (190 мг; 1,10 ммоль) в пиридине (2,2 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида (161 мг; 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 470,1 (M+H).

Пример 8



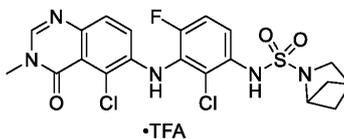
Трифторацетат (R)-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-бром-3-метилхиназолин-4(3H)-она (35 мг; 0,088 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (44 мг; 0,22 ммоль) в пиридине (0,44 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окру-

жающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO_4 . DCM экстракт сушили над MgSO_4 , концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% $\text{ACN}/\text{вода}$ с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида (20 мг; 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 560,0; 562,0 (M+H).

Пример 9

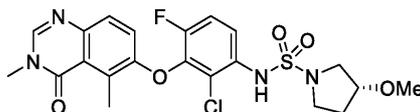


Трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,085 ммоль) и 2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонилхлорида (46 мг; 0,26 ммоль) в пиридине (0,43 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO_4 . DCM экстракт сушили над MgSO_4 , концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% $\text{ACN}/\text{вода}$ с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида (21 мг; 50%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 498,1 (M+H).

Пример 10

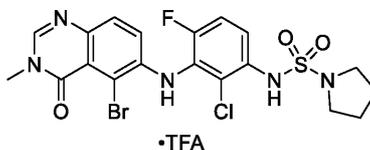


(R)-N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (70 мг; 0,21 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (167 мг; 0,84 ммоль) в пиридине (2 мл) герметизировали и нагревали при 65°C в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30-100% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) с получением (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида (55 мг; 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.15-7.11 (t, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 497,1 (M+H).

Пример 11

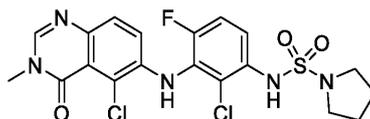


Трифторацетат N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-бром-3-метилхиназолин-4(3H)-она (250 мг; 0,63 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорида (320 мг; 1,89 ммоль) в пиридине (3,1 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO_4 . DCM экстракт сушили над MgSO_4 , концентрировали, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% $\text{ACN}/\text{вода}$ с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (202 мг; 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.36-3.31 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 530,0; 532,0 (M+H).

Пример 12



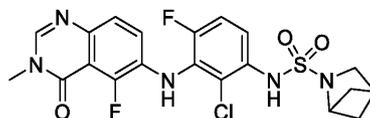
•TFA

Трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (150 мг; 0,42 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорида (180 мг; 1,06 ммоль) в пиридине (2,1 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (179 мг; 87%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.38-3.34 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 486,1 (M+H).

Пример 13



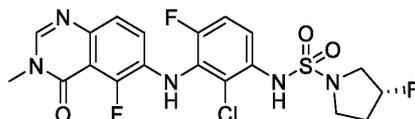
•TFA

Трифторацетат 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.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,089 ммоль) и 2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонилхлорида (49 мг; 0,27 ммоль) в пиридине (0,45 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата 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 (18 мг; 41%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.54-1.53 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 482,1 (M+H).

Пример 14



(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 кристаллическая форма (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида, форма А.

Способ А: получение (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (промежуточное соединение P13; 139,5 мг; 0,4143 ммоль) растворяли в пиридине (4,1 мл) и обрабатывали (3R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлоридом (388,6 мг; 2,071 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем разбавляли EtOAc и промывали 10% лимонной кислотой (2×), затем рассолом (1×), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/ацетон) с последующей очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Объединенные требуемые фракции затем распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным NaHCO₃ (1×), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DCM и промывали 1,0 M NaOH (2×) и затем объединенные водные слои экстрагировали DCM (1×). Водный слой подкисляли до значения pH примерно 2 при использовании 4,0 M HCl и затем экстрагировали смесью DCM:IPA 4:1 (2×) и затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (74,8 мг; 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.35-7.30 (m,

2H), 7.03-6.99 (t, 1H), 5.39-5.26 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 6H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 488,1; 490,1 (M+H).

Способ Б: получение (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: получение трет-бутил-(R)-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)карбамата. трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-карбамат (промежуточное соединение P9; 20 г; 54 ммоль) растворяли в THF (269 мл) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь обрабатывали гидридом натрия (4,3 г; 108 ммоль; 60% (масс.) в минеральном масле) порциями и затем удаляли ледяную баню и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь обрабатывали (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлоридом (20 г; 108 ммоль) и затем нагревали до 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно вливали в колбу с перемешиваемой ледяной водой (500 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические экстракты промывали рассолом (1×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (50-100% гексан/DCM). Требуемые фракции объединяли и концентрировали и затем полученные твердые вещества подвергали воздействию ультразвука с охлажденным MeOH, фильтровали и промывали минимальным количеством MeOH с получением трет-бутил-(R)-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)карбамата (21 г; 75%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.38 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.39-5.23 (m, 1H), 4.02-3.72 (m, 4H), 2.36-2.03 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Стадия 2: получение трет-бутил-(R)-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)-карбамата. 6-Амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (15,7 г; 81 ммоль), трет-бутил-(R)-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)(3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)карбамат (38,5 г; 73,7 ммоль), три(добензилиден)ацетондипалладий (6,74 г; 7,37 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (10,7 г; 18,4 ммоль) и карбонат цезия (72,0 г; 221 ммоль) суспендировали в толуоле (491 мл). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 15 мин и затем нагревали до 100°C в атмосфере аргона, подаваемого из баллона, в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, растворяли в смеси DCM:IPA 4:1 (500 мл) и EtOAc (200 мл) и фильтровали через набивку из целита. Целит промывали дополнительным количеством смеси DCM:IPA 4:1 (2×50 мл) и фильтрат концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-(R)-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)карбамата (43,3 г; 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ХИАД, m/z) составляет 588,1; 590,1 (M+H).

Стадия 3: получение (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида. трет-Бутил-(R)-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)карбамат (43,3 г; 73,6 ммоль) растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (150 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь концентрировали, растворяли в смеси DCM:IPA 4:1 и промывали NaHCO₃ (2×100 мл) и рассолом (1×50 мл). Органические слои промывали 1н. NaOH (3×100 мл) и объединенные водные слои экстрагировали DCM (2×50 мл). NaOH водный слой подкисляли 4н. HCl до значения pH 1 и экстрагировали смесью DCM:IPA 4:1 (3×100 мл). DCM:IPA органические слои промывали NaHCO₃ (1×100 мл) и рассолом (1×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% DCM/EtOAc) с получением (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (29,7 г; 83%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.15-7.11 (t, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 5H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 488,1; 490,1 (M+H).

Способ В: получение кристаллической формы (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида, формы А.

(R)-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид, полученный согласно способу А или способу Б, (63,7 г; 131 ммоль) обрабатывали EtOAc (76 мл; 0,83 мг/мл) и смесь перемешивали до растворения. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч до затвердевания и затем добавляли дополнительное количество EtOAc, чтобы возобновить перемешивание, и смесь оставляли для перемешивания в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Раствор разбавляли охлажденным EtOAc (100 мл), фильтровали и промывали дополнительным количеством охлажденного EtOAc (25 мл) с получением (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида, форма А, (52,3 г; 82%) в виде белого твердого вещества, которое характеризовали посредством анализа дифракции рентгеновских лучей на порошке. Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили при использовании дифрактометра MiniFlex 6G производства Rigaku, оборудованного Cu источником излу-

чения. Дифрагированное излучение регистрировали с помощью детектора D/teX Ultra2. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 15 мА, соответственно. Данные собирали на гониометре MiniFlex при длине волны Cu от 3,0 до 45,0° 2-тета, используя ширину шага сканирования 0,01° и скорость сканирования 3,00°/мин. Входная щель камеры была установлена на 1,25°, а длина ограничительной щели была установлена на 10 мм. Во время сбора образец вращали со скоростью 10 об/мин. Образцы готовили, помещая их в кремниевый держатель образцов с низким фоном.

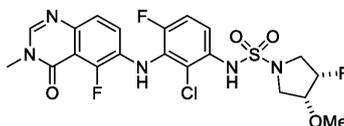
Данные были собраны и проанализированы с использованием программного обеспечения SmartLab Studio II (версия 4.3.147.0). Программное обеспечение автоматически идентифицировало пики в файле данных ДРЛП с использованием метода второй производной с последующим выбором пиков вручную. В основном, были отобраны пики с относительной интенсивностью не менее 3%. Типичная ошибка, связанная с положением пика кристаллического вещества, по данным ДРЛП, указанная в USP, составляет до +/- 0,2° 2-тета (USP-941). На фиг. 1 проиллюстрирована картина ДРЛП кристаллической формы (3R)-N-{2-хлор-4-фтор-3-[(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино]фенил}-3-фторпирролидин-1-сульфонамида, форма А, и в таблице D предложены пики ДРЛП кристаллической картины кристаллической формы (3R)-N-{2-хлор-4-фтор-3-[(5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино]фенил}-3-фторпирролидин-1-сульфонамида, форма А.

Таблица D

Угол (° 2θ)	Относительная интенсивность (%)
5,9	36,2
8,0	34,3
11,3	55,7
12,0	100,0
15,9	83,0
16,7	69,4
17,6	60,1
18,6	21,3
19,3	38,0
19,5	13,2
21,6	19,5
22,5	16,2
23,1	64,0
24,0	28,2
24,9	20,6
25,4	27,6
26,7	5,6
27,3	21,5
27,6	31,7
28,0	3,6
29,0	17,2
29,6	25,3
30,4	6,8
31,5	7,6
32,4	14,8
33,2	4,9
33,7	11,4
34,3	22,3
35,0	11,1
35,5	4,0
36,4	3,3
36,7	4,8
37,6	10,2
38,0	6,2

38,4	5,2
39,0	13,8
40,1	4,5
40,4	3,6
41,8	4,4
44,0	3,1
44,6	3,4

Пример 15

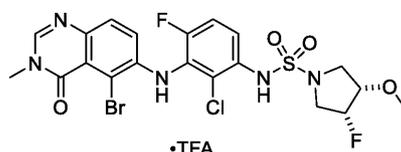


цис-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,0891 ммоль) и цис-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонил-хлорида (97 мг; 0,445 ммоль) в пиридине (0,8 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением цис-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида (11,2 мг; 24%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.43-7.36 (d, 1H), 7.18-7.09 (t, 1H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.23-4.97 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.70-3.67 (d, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.26 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 518,1; 520,1 (M+H).

Пример 16



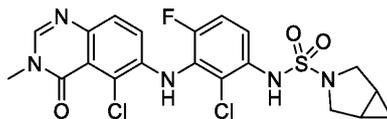
Трифторацетат цис-N-O-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: получение цис-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида. Суспензию гидрохлорида цис-3-фтор-4-метоксипирролидина (0,834 г; 5,36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,40 мл; 8,04 ммоль) перемешивали в DCM (13 мл) при температуре окружающей среды до тех пор, пока смесь полностью не растворилась. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали сульфонилхлоридом (1,08 мл; 13,4 ммоль). Охлаждающую баню удаляли через 30 мин и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством DCM и промывали 1,0 М HCl (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного цис-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида, который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия 2: получение трифторацетата цис-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида. Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-бром-3-метилхиназолин-4(3H)-она (35 мг; 0,088 ммоль) и цис-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (48 мг; 0,22 ммоль) в пиридине (0,44 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата цис-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида (3,0 мг; 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.20-5.04 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 578,0; 580,0 (M+H).

Пример 17



N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (35 мг; 0,099 ммоль) и 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонилхлорида (72 мг; 0,40 ммоль) в пиридине (0,8 мл) герметизировали и нагревали при 65°C в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/гексан) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным NaHCO₃. Объединенные органические слои отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида (34 мг; 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.17-7.12 (t, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 1H), 0.21-0.18 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 498,1 (M+H).

Пример 18



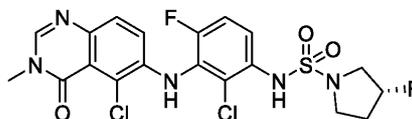
цис-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,0849 ммоль) и цис-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонил-хлорида (108 мг; 0,496 ммоль) в пиридине (0,8 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением цис-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамида (45,4 мг; 21%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.53-7.48 (d, 1H), 7.18-7.12 (t, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.20-5.02 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.71-3.66 (d, 1H), 3.63-3.59 (t, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H); МС (ХИАД m/z) составляет 534,1; 536,1 (M+H).

Пример 19

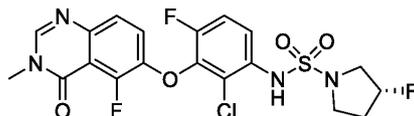


(R)-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид.

6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (152,6 мг; 0,4321 ммоль) растворяли в пиридине (1,8 мл), затем обрабатывали (3R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлоридом (121,6 мг; 0,6481 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством (3R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (121,6 мг; 0,6481 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc и промывали 10% лимонной кислотой (2×) и рассолом (1×), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (93,9 мг; 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 6.73-6.70 (dd, 1H), 5.36-5.23 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 7H), 2.12-1.97 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 504,0; 506,0 (M+H).

Пример 20



(R)-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид.

В раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,089 ммоль) в пиридине (0,8 мл) добавляли (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорид (67 мг; 0,36 ммоль) и реакционную смесь герметизировали и перемешивали при 65°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/гексан) с получением (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (28 мг; 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43-7.40 (dd, 1H), 7.24-7.20 (t, 1H), 7.14-7.09 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.29-5.14 (m, 1H), 3.67-3.43 (m, 7H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 489,1 (M+H).

Пример 21



цис-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамид.

Стадия 1: получение цис-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида. Суспензию цис-3,4-дифторпирролидина HCl (1,0 г; 6,97 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (376 мкл; 2,16 ммоль) перемешивали в DCM (70 мл) при температуре окружающей среды до тех пор, пока смесь полностью не растворилась. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали сульфонилхлоридом (1,69 мл; 20,9 ммоль). Ледяную баню удаляли через 30 мин и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством DCM и промывали 1,0 М HCl (3×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного цис-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (1,21 г; 85%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: получение цис-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида. Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,0891 ммоль) и цис-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (92 мг; 0,45 ммоль) в пиридине (0,8 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением цис-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида (22 мг; 49%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.05-6.96 (t, 1H), 5.41-5.15 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 6H); МС (ХИАД, m/z) составляет 506,1; 508,1 (M+H).

Пример 22



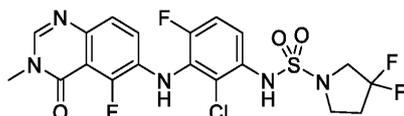
цис-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,085 ммоль) и цис-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (87 мг; 0,42 ммоль) в пиридине (0,8 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры ок-

ружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *цис*-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида (22 мг; 50%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.73 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49-7.32 (m, 3H), 6.77-6.70 (m, 1H), 5.38-5.16 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 5H); МС (ХИАД, m/z) составляет 522,0; 524,0 (M+H).

Пример 23

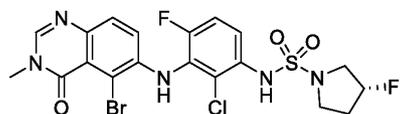


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,089 ммоль) и 3,3-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (55 мг; 0,27 ммоль) в пиридине (0,5 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO₄ (25 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ (15 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида (8 мг; 18%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.71-3.54 (m, 7H), 2.44-2.31 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 506,1 (M+H).

Пример 24



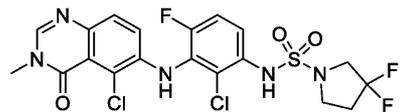
•TFA

Трифторацетат (R)-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-бром-3-метилхиназолин-4(3H)-она (35 мг; 0,088 ммоль) и (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (41 мг; 0,22 ммоль) в пиридине (0,44 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (3,0 мг; 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 548,0; 550,0 (M+H).

Пример 25



•TFA

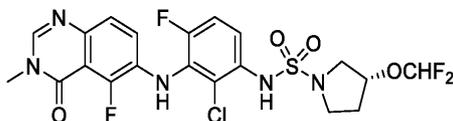
Трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (35 мг; 0,099 ммоль) и 3,3-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (61 мг; 0,30 ммоль) в пиридине (0,50 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95%

ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида (21 мг; 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.47-2.33 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 522,0; 524,0 (M+H).

Пример 26



(R)-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамид.

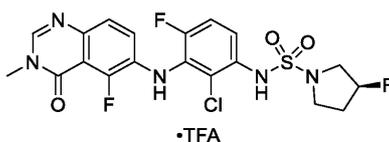
Стадия 1: получение (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорида. В охлажденный льдом раствор (R)-3-(дифторметокси)пирролидина (107 мг; 0,780 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (204 мкл; 1,17 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли сульфурилдихлорид (189 мкл; 2,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водный 1 М HCl (10 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорида, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.47-6.09 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H).

Стадия 2: получение (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида. Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (50 мг; 0,149 ммоль) и (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорида (174,9 мг; 0,742 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO_4 (25 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат 0-100%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида (28,02 мг; 35%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.62-3.43 (m, 7H), 2.17-2.08 (m, 2H); МС (ХИАД m/z) составляет 536,1 (M+H).

Пример 27

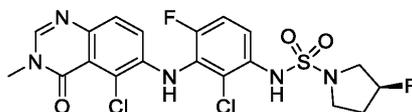


Трифторацетат (S)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,09 ммоль) и (S)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (50 мг; 0,3 ммоль) в пиридине (445 мкл; 0,0891 ммоль) нагревали до 70°C в герметичном сосуде в течение 24 ч. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт лиофилизировали с получением трифторацетата (S)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (18,6 мг; 42,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.54 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.03-6.99 (t, 1H), 5.32 (d, 1H), 3.50-3.30 (m, 7H), 2.16-1.96 (m, 2H); МС (ХИАД m/z) составляет 488,1 (M+H).

Пример 28



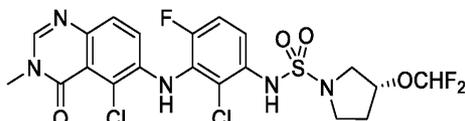
(S)-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,09

ммоль) и (S)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (48 мг; 0,25 ммоль) в пиридине (425 мкл; 0,085 ммоль) нагревали до 70°C в герметичном сосуде в течение 24 ч. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH/DCM, 1% NH₄OH) с получением (S)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (14 мг; 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.28-7.23 (t, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.31-5.15 (m, 1H), 3.61-3.39 (m, 7H), 2.22-2.00 (m, 2H); МС (ХИАД m/z) составляет 504,1 (M+H).

Пример 29

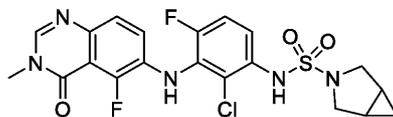


(R)-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (52 мг; 0,1472 ммоль) и (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорида (173,5 мг; 0,7362 ммоль) в пиридине (0,800 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO₄ (25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат 0-100%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ (15 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)-пирролидин-1-сульфонамида (27,34 мг; 34%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35-5.97 (m, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 7H), 2.17-2.10 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 552,0 (M+H).

Пример 30



•TFA

Трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,09 ммоль) и 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонилхлорида (48 мг; 0,27 ммоль) в пиридине (445 мкл; 0,0891 ммоль) нагревали до 70°C в герметичном сосуде в течение 24 ч. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида (23,5 мг; 54,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.03-6.98 (t, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.29 (s, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 1H), 0.16-0.13 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 482,1 (M+H).

Пример 31



•TFA

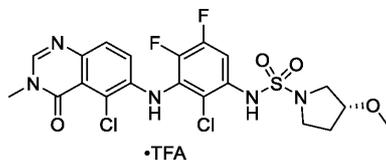
Трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (100 мг; 0,2694 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорида (114,2 мг; 0,6735 ммоль) в пиридине (1,35 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (15 мл) и 10% водным CuSO₄ (15 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Mg₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали посредством обращенно-фазовой

хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-пирролидин-1-сульфонамида (73,5 мг; 54%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 504,0 (M+H).

Пример 32

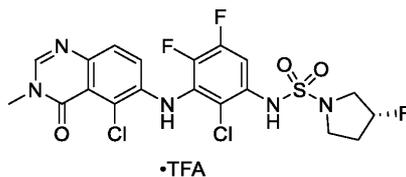


Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (100 мг; 0,269 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (134,5 мг; 0,6735 ммоль) в пиридине (1,35 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO_4 (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO_4 , концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида (144 мг; 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.43 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 534,1 (M+H).

Пример 33

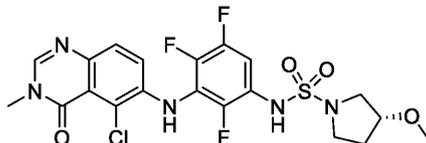


Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (100 мг; 0,269 ммоль) и (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (126,4 мг; 0,6735 ммоль) в пиридине (1,35 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO_4 (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO_4 , концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (141 мг; 43%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.33-5.18 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 522,1 (M+H).

Пример 34



(R)-N-(3-((5-Хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамид.

В раствор 6-((3-амино-2,5,6-трифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (15 мг; 0,042 ммоль) в пиридине (211 мкл; 0,042 ммоль) добавляли (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорид (21 мг; 0,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде до 70°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-15% MeOH/DCM, 1% NH_4OH) с получением (R)-N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида (12 мг; 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.04 (s, br,

1H), 6.32 (s, br, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55-3.37 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 518,1 (M+H).

Пример 35

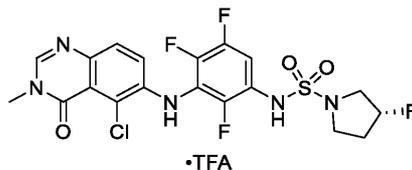


(R)-N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (125 мг; 0,35 ммоль) и (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (334,3 мг; 1,78 ммоль) в пиридине (3,6 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×) и органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (50 мг; 28%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.49-7.46 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.32-5.16 (m, 1H), 3.71-3.47 (m, 7H), 2.96 (s, 3H), 2.34-1.98 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 502,1; 504,1 (M+H).

Пример 36

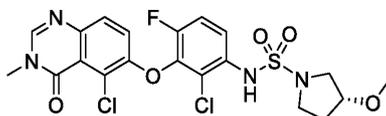


Трифторацетат (R)-N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

В раствор 6-((3-амино-2,5,6-трифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (13 мг; 0,037 ммоль) в пиридине (183 мкл; 0,037 ммоль) добавляли (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорид (17 мг; 0,092 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде до 70°C в течение 6 ч. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт лиофилизировали с получением трифторацетата (R)-N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (5 мг; выход 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.65 (s, br, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66-3.44 (m, 4H), 2.35-2.00 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 506,1 (M+H).

Пример 37

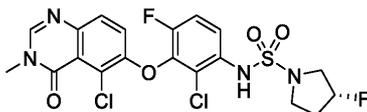


(R)-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метокси-пирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (96 мг; 0,2711 ммоль) и (R)-3-метокси-пирролидин-1-сульфонилхлорида (270,6 мг; 1,355 ммоль) в пиридине (2,2 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем распределяли между DCM (75 мл) и 10% водным CuSO₄ (75 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат 0-100%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ (30 мл) и DCM (15×3 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метокси-пирролидин-1-сульфонамида (38,53 мг; 27%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.37 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 517,0 (M+H).

Пример 38

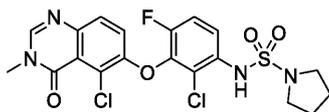


(R)-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (75 мг; 0,2118 ммоль) и (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (119,2 мг; 0,6353 ммоль) в пиридине (1,8 мл) нагревали при 70°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (50 мл) и 10% водным CuSO_4 (50 мл). Органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат 0-100%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (39,6 мг; 37%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03-6.99 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.30-5.13 (m, 1H), 3.68-3.42 (m, 7H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.13-1.93 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 505,0 (M+H).

Пример 39

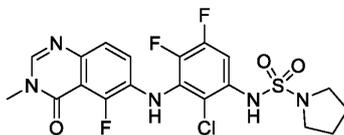


N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (50 мг; 0,141 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорида (120 мг; 0,706 ммоль) в пиридине (1,1 мл) перемешивали при 70°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем распределяли между DCM (50 мл) и 10% водным CuSO_4 (50 мл). Органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат 0-100%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (45,6 мг; 66%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H); МС (ХИАД, m/z) составляет 487,0 (M+H).

Пример 40



•TFA

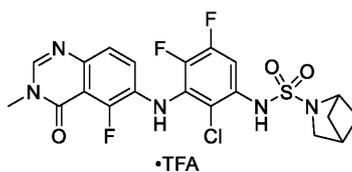
Трифторацетат N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (35 мг; 0,09867 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорида (41,84 мг; 0,2467 ммоль) в пиридине (0,49 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO_4 (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO_4 , концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида (32,4 мг; 67%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 488,1

(M+H).

Пример 41



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

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (35 мг; 0,09867 ммоль) и 2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонилхлорида (44,80 мг; 0,2467 ммоль) в пиридине (0,49 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄ (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида (16,4 мг; 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.56-1.55 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 500,1 (M+H).

Пример 42



Трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: получение 6-бром-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-она. 6-Бром-5-фторхиназолин-4(3H)-он (0,512 г; 2,107 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5,26 мл) и обрабатывали иодфторметаном (0,1566 мл; 2,317 ммоль) и карбонатом калия (0,4367 г; 3,160 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали водой (20 мл). Органический слой собирали, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 6-бром-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-она, который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: получение трет-бутил-(5-фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)карбамата. 6-Бром-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-он (500 мг; 1,82 ммоль) растворяли в толуоле (18 мл) и обрабатывали трет-бутилкарбаматом (224 мг; 1,91 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (83,2 мг; 0,0909 ммоль), Xantphos (158 мг; 0,273 ммоль) и карбонатом цезия (1777 мг; 5,45 ммоль). Раствор барботировали аргоном в течение нескольких минут и затем нагревали и перемешивали при 110°C в атмосфере аргона в течение 18 ч.

Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (30 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через Celite®, и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (55-95% EtOAc/гексаны) с получением (5-фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)карбамата (270 мг; 47% за две стадии). МС (ХИАД, m/z) составляет 312,1 (M+H).

Стадия 3: получение 6-амино-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-она. (5-Фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)карбамат (267 мг; 0,858 ммоль) растворяли в 10 мл раствора TFA/DCM 1:1 и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Растворитель удаляли под вакуумом. Полученный остаток растворяли в смеси DCM/IPA 4:1 (10 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл; × 3). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-амино-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-она, который использовали с дополнительной очисткой. МС (ХИАД, m/z) составляет 212,1 (M+H).

Стадия 4: Получение трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)карбамата. 6-Амино-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-он (200 мг; 0,947 ммоль) растворяли в толуоле (9 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбаматом (370 мг; 0,994 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (43,4 мг; 0,0474 ммоль), Xantphos (82,2 мг; 0,142 ммоль) и карбонатом цезия (926 мг; 2,84 ммоль). Раствор барботировали аргоном в течение нескольких минут и затем нагревали и перемешивали при 110°C в атмосфере аргона в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через целит и концентрировали. Полученный

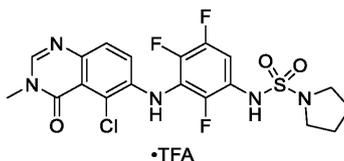
остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (25-75% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)карбамата (332 мг; 75% за две стадии). МС (ХИАД, m/z) составляет 455,1 (M+H).

Стадия 5: получение 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-она. трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)карбамат (322 мг; 0,708 ммоль) растворяли в 10 мл раствора TFA/DCM 1:1 и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Растворитель удаляли под вакуумом. Полученный остаток растворяли в смеси DCM/IPA 4:1 (10 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл; × 3). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-она (96 мг; 38%), который использовали с дополнительной очисткой. МС (ХИАД, m/z) составляет 355,1 (M+H).

Стадия 6: получение трифторацетата N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида. Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-(фторметил)хиназолин-4(3H)-она (20 мг; 0,05638 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорида (23,91 мг; 0,1410 ммоль) в пиридине (0,28 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄ (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-(фторметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида (15,4 мг; 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.05 (d, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 488,1 (M+H).

Пример 43

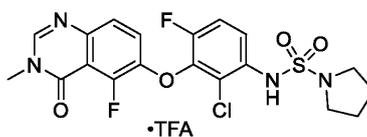


Трифторацетат N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-сульфонамид.

В раствор 6-((3-амино-2,5,6-трифторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (13 мг; 0,037 ммоль) в пиридине (183 мкл; 0,0366 ммоль) добавляли пирролидин-1-сульфонилхлорид (10,5 мкл; 0,0916 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде до 70°C в течение 5 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт лиофилизировали с получением трифторацетата N-(3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (9 мг; 50,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.58 (s, br, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 4H), 1.96-1.92 (m, 4H); МС (ХИАД, m/z) составляет 488,1 (M+H).

Пример 44

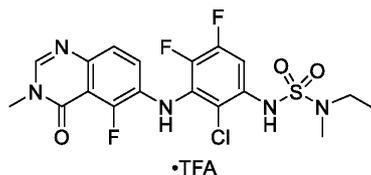


Трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (85 мг; 0,2517 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорида (106,7 мг; 0,6292 ммоль) в пиридине (1,26 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄ (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пирролидин-1-сульфонамида (119 мг; 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60-4.56 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 4H), 1.91-1.87 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 471,1 (M+H).

Пример 45

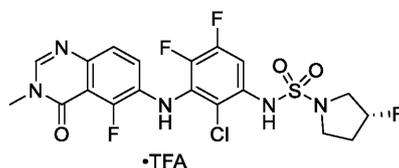


Трифторацетат N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)-(N-этил-N-метил)сульфамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08457 ммоль) и N-этил-N-метилсульфамойлхлорида (33,32 мг; 0,2114 ммоль) в пиридине (0,42 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄ (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)-(N-этил-N-метил)сульфамида (26,1 мг; 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.52-7.50 (d, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.20-1.16 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 476,1 (M+H).

Пример 46

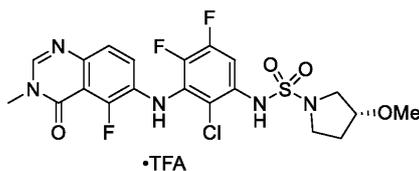


Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08457 ммоль) и (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (39,67 мг; 0,2114 ммоль) в пиридине (0,42 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄ (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (24,1 мг; 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.32-5.17 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 5H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 506,1 (M+H).

Пример 47



Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метокси-пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08457 ммоль) и (R)-3-метокси-пирролидин-1-сульфонилхлорида (42,21 мг; 0,2114 ммоль) в пиридине (0,42 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄ (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метокси-пирролидин-1-сульфонамида (16,4 мг; 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59-3.43 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 518,1 (M+H).

Пример 48

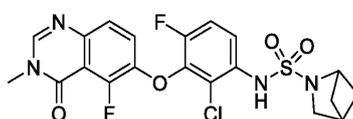


Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (102 мг; 0,3020 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида (150,8 мг; 0,7551 ммоль) в пиридине (1,51 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄ (15 мл). DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида (78,3 мг; 52%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 501,1 (M+H).

Пример 49



N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамид.

В раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (15 мг; 0,044 ммоль) в пиридине (222 мкл; 0,044 ммоль) добавляли 2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонилхлорид (24 мг; 0,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде до 70°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида (7 мг; 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 7.14-7.10 (t, 1H), 6.84 (s, br, 1H), 4.24-7.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 483,1 (M+H).

Пример 50

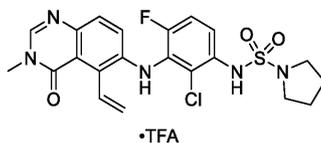


Трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-циано-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида

2,2,2-Трифторацетат N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (60 мг; 0,09305 ммоль) и цианид меди(I) (33,34 мг; 0,3722 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,93 мл) герметизировали в сосуде и нагревали до 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды. Неочищенный раствор фильтровали через шприцевый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и экстрагировали с распределением между H₂O и смесью DCM/IPA 4:1. Объединенные органические слои собирали, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((5-циано-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (10,8 мг; 24%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 477,1 (M+H).

Пример 51

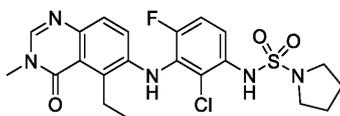


Трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((3-метил-4-оксо-5-винил-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида

2,2,2-Трифторацетат N-(3-((5-бром-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (100 мг; 0,155 ммоль) и карбонат цезия (126 мг; 0,388 ммоль) растворяли в 3,2 мл диоксана и 1,0 мл воды. В раствор добавляли циклический пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (65,8 мкл; 0,388 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (3,80 мг; 0,00465 ммоль). Раствор нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды. Неочищенный раствор фильтровали через шприцевый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и экстрагировали с распределением между H₂O (5 мл) и DCM (5 мл; × 2). Объединенные органические слои собирали, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((3-метил-4-оксо-5-винил-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида (29,0 мг; 39%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.87-5.84 (m, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 4H). MS (ХИАД, m/z) составляет 478,1 (M+H).

Пример 52



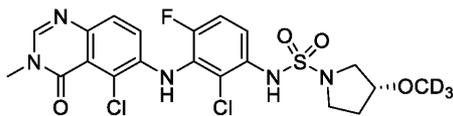
•TFA

Трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-этил-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида.

В раствор 2,2,2-трифторацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((3-метил-4-оксо-5-винил-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пирролидин-1-сульфонамида (11 мг; 0,0186 ммоль) в метаноле (372 мкл) добавляли палладий на угле (10% (мас.); 8 мг; 0,00752 ммоль) и реакционную смесь барботировали Ag в течение 5 мин, затем перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере водорода, подаваемого из баллона, в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через шприцевый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и неочищенный раствор очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95 H₂O/ACN, 0,1% TFA) с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((5-этил-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (8,8 мг; 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 4H), 1.37 (t, 2H). MS (ХИАД, m/z) составляет 480,2 (M+H).

Пример 53



•TFA

Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: получение гидрохлорида (3R)-3-(метокси-d₃)пирролидина. трет-Бутил-(R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (1,00 г; 5,34 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (26,7 мл; 5,34 ммоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (0,214 г; 5,34 ммоль) и полученный раствор нагревали до температуры окружающей среды и выдерживали в течение 10 мин. Йодметан-d₃ (0,349 мл; 5,61 ммоль) добавляли в реакционную смесь и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение одного часа. Реакционную смесь обрабатывали посредством добавления 20 мл H₂O. Раствор экстрагировали DCM (2×20 мл) и органический слой собирали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в DCM). Требуемые фракции собирали и концентрировали. Полученный пирролидин растворяли в DCM (10 мл) и добавляли 3 мл 5н. HCl в изопропиловом спирте. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи перед концентрированием летучих веществ с получением требуемого продукта (605 мг; 81%), который использовали как есть на следующей стадии.

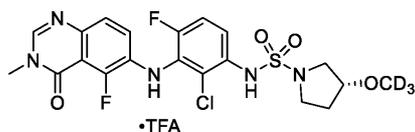
Стадия 2: получение (3R)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонилхлорида. Суспензию гидрохлорида (3R)-3-(метокси-d₃)пирролидина (0,448 г; 4,30 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,12 мл; 6,45 ммоль) перемешивали в DCM (14,3 мл) при температуре окружающей среды до тех пор, пока смесь полностью не растворилась. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали сульфонилхлоридом (0,70 мл; 8,60 ммоль). Смесь нагревали до температуры окружающей среды через 30 мин и оставляли для перемешивания в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством DCM (20

мл) и промывали 1,0 М HCl (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (3R)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонилхлорида, который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия 3: получение трифторацетата (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонамида. Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (25 мг; 0,07079 ммоль) и (R)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонилхлорида (28,69 мг; 0,1416 ммоль) в пиридине (0,35 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонамида (18,7 мг; 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 4H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H). MS (ХИАД, m/z) составляет 519,1 (M+H).

Пример 54

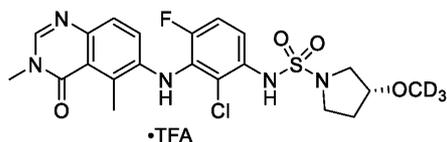


Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (25 мг; 0,07424 ммоль) и (R)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонилхлорида (30,09 мг; 0,1485 ммоль) в пиридине (0,37 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонамида (16,5 мг; 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 4H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H); MS (ХИАД, m/z) составляет 503,1 (M+H).

Пример 55

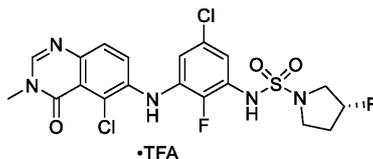


Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (25 мг; 0,07513 ммоль) и (R)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонилхлорида (30,45 мг; 0,1503 ммоль) в пиридине (0,37 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пирролидин-1-сульфонамида (13,0 мг; 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H); MS (ХИАД, m/z) составляет 499,2 (M+H).

Пример 56



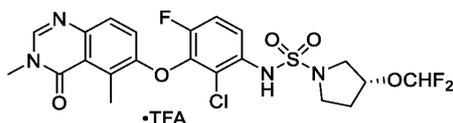
Трифторацетат (R)-N-(5-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

В раствор 6-((3-амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (20 мг; 0,057 ммоль) в пиридине (283 мкл; 0,057 ммоль) добавляли (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорид

(27 мг; 0,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде при 70°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт лиофилизировали с получением трифторацетата (R)-N-(5-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (11 мг; 39%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.72 (s, br, 1H), 6.55 (s, br, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.73-3.49 (m, 7H), 2.36-2.00 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 504,1 (M+H).

Пример 57

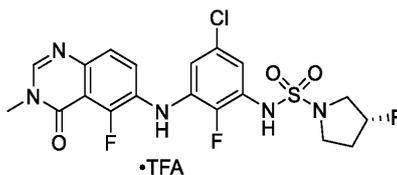


Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида.

В раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,090 ммоль) в пиридине (449 мкл) добавляли (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорид (64 мг; 0,27 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде при 70°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт лиофилизировали с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида (10 мг; 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.20-7.15 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (s, br, 1H), 6.45-6.00 (m, 1H), 5.08-4.84 (m, 1H), 3.85-3.45 (m, 7H), 3.01 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 533,1 (M+H).

Пример 58



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

В раствор 6-((3-амино-5-хлор-2-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (20 мг; 0,059 ммоль) в пиридине (297 мкл; 0,059 ммоль) добавляли (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорид (28 мг; 0,15 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде при 70°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт лиофилизировали с получением трифторацетата (R)-N-(5-хлор-2-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (12 мг; 41%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.72 (s, br, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.00-3.50 (m, 7H), 2.25-2.00 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 488,1 (M+H).

Пример 59



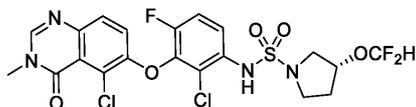
цис-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (25 мг; 0,071 ммоль) и цис-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (73 мг; 0,35 ммоль) в пиридине (0,5 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем распределяли между DCM (25 мл) и насыщенным водным CuSO₄ (25 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны), затем посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (15 мл), затем экстрагировали DCM (30 мл). Органические фазы объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением цис-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида (18 мг;

49%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.21-4.98 (m, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.65-3.48 (m, 5H); МС (ХИАД, m/z) составляет 523.0 (M+H).

Пример 60



(R)-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамид.

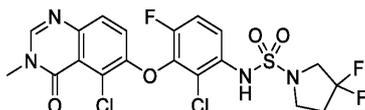
Стадия 1: получение (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорида. В охлажденный льдом раствор (R)-3-(дифторметокси)пирролидина (107 мг; 0,780 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (204 мкл; 1,17 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли сульфурилдихлорид (189 мкл; 2,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водный 1 М HCl (10 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорида, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.47-6.09 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H).

Стадия 2: получение (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида. Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (56 мг; 0,158 ммоль) и (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорида (186 мг; 0,791 ммоль) в пиридине (0,800 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO_4 (25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат 0-100%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)-пирролидин-1-сульфонамида (13,9 мг; 16%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.39-5.98 (m, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 3.63-3.41 (m, 6H), 2.21-2.04 (m, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 553,0 (M+H).

Пример 61

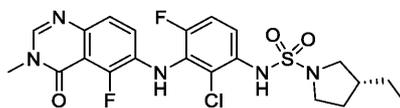


N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (51 мг; 0,144 ммоль) и 3,3-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (148 мг; 0,720 ммоль) в пиридине (0,500 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO_4 (25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат 0-100%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида (21,2 мг; 28%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.20-7.15 (t, 1H), 7.06-7.03 (d, 1H), 3.67-3.52 (m, 7H), 2.42-2.32 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 523,0 (M+H).

Пример 62



•TFA

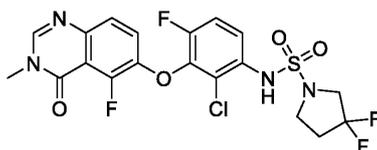
Трифторацетат (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-этилпирролидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: получение (3R)-3-этилпирролидин-1-сульфонилхлорида. Суспензию гидрохлорида (R)-3-этилпирролидина (150 мг; 1,11 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,89 мл; 1,66 ммоль) перемешивали в DCM (2,7 мл) при температуре окружающей среды до тех пор, пока смесь полностью не растворилась. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали сульфонилхлоридом (0,179 мл; 2,11 ммоль). Через 30 мин смесь нагревали до температуры окружающей среды и оставляли для перемешивания в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством DCM (5 мл) и промывали 1,0 М HCl (5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (3R)-3-этилпирролидин-1-сульфонилхлорида, который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия 2: получение трифторацетата (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-этилпирролидин-1-сульфонамида. Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (20 мг; 0,05940 ммоль) и (R)-3-этилпирролидин-1-сульфонилхлорида (23,48 мг; 0,1188 ммоль) в пиридине (0,30 мл) герметизировали и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% водным CuSO₄. DCM экстракт сушили над MgSO₄, концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением трифторацетата (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-этилпирролидин-1-сульфонамида (18,1 мг; 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (ХИАД, m/z) составляет 498,2 (M+H).

Пример 63

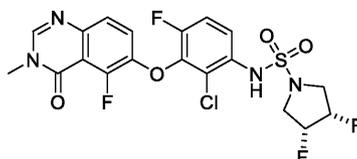


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-фенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08 ммоль) и 3,3-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (91,3 мг; 0,44 ммоль) растворяли в пиридине (444 мкл; 0,08 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×) и органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамида (18,1 мг; 40%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.20-7.10 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.69-3.61 (t, 2H), 3.60-3.53 (m, 5H), 2.45-2.30 (m, 2H); MS (ХИАД, m/z) составляет 507,1; 509,1 (M+H).

Пример 64



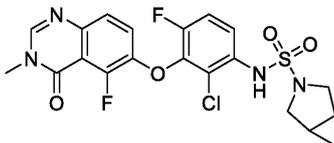
цис-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08 ммоль) и цис-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонилхлорида (91,3 мг; 0,44 ммоль) растворяли в пиридине (444 мкл; 0,08 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×) и

органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением цис-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамида (10,7 мг; 24%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.31-7.27 (d, 1H), 7.18-7.11 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.21-4.98 (m, 2H), 3.77-3.53 (m, 7H); МС (ХИАД, m/z) составляет 507,1; 509,1 (M+H).

Пример 65

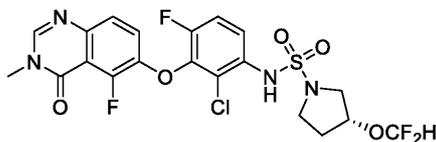


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08 ммоль) и 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонилхлорида (81 мг; 0,44 ммоль) растворяли в пиридине (444 мкл; 0,08 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 32 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO_3 ($1 \times$) и органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида (31 мг; 72%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.25-7.21 (d, 1H), 7.15-7.10 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.51-3.44 (d, 2H), 3.42-3.35 (d, 2H), 0.93-0.81 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 1H), 0.23-0.16 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 483,0; 485,0 (M+H).

Пример 66

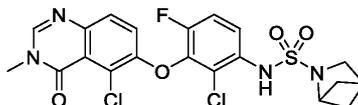


(R)-N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-окси)фенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08 ммоль) и (R)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонилхлорида (105 мг; 0,44 ммоль) растворяли в пиридине (444 мкл; 0,08 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 24 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO_3 ($1 \times$). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-(дифторметокси)пирролидин-1-сульфонамида (3,5 мг; 7%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.30-7.27 (d, 1H), 7.17-7.09 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40-6.00 (t, 1H), 4.88-4.82 (d, 1H), 3.59-3.45 (m, 7H), 2.16-2.10 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 537,0; 539,0 (M+H).

Пример 67



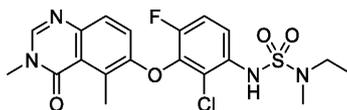
N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (50 мг; 0,1412 ммоль) и 2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонилхлорида (128,2 мг; 0,7059 ммоль) в пиридине (0,700 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO_4 (25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили

над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат 0-100%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-сульфонамида (18,4 мг; 26%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 499,1 (M+H).

Пример 68



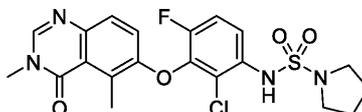
6-(2-Хлор-3-{{[этил(метил)сульфамоил]амино}}-6-фторфенокси)-3,5-диметил-3,4-дигидрохиназолин-4-он.

В раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (160,0 мг; 0,48 ммоль) в DCM (10 мл) последовательно добавляли пиридин (0,19 мл; 2,39 ммоль), этил(метил)сульфамоилхлорид (378 мг; 2,39 ммоль) и DMAP (5,8 мг; 0,048 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×25 мл) и рассолом (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (30-95% ACN/вода с 20 мМ карбонатом аммония) с получением

6-(2-хлор-3-{{[этил(метил)сульфамоил]амино}}-6-фторфенокси)-3,5-диметил-3,4-дигидрохиназолин-4-она в виде пепельно-белого твердого вещества (23 мг; 10%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.09 (t, 3H); МС (m/z) составляет 455,1; 457,1 (M+H).

Пример 69

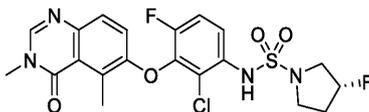


N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид.

В раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (130,0 мг; 0,39 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли Et_3N (0,75 мл; 5,83 ммоль) и пирролидин-1-сульфонилхлорид (790 мг; 4,67 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×25 мл) и рассолом (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (30-95% ACN/вода с 20 мМ бикарбонатом аммония) с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-пирролидин-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (23,4 мг; 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.85 (m, 4H); МС (m/z) составляет 467,3; 469,3 (M+H).

Пример 70



(R)-N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид.

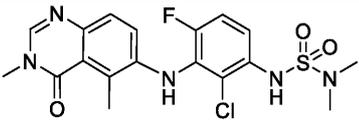
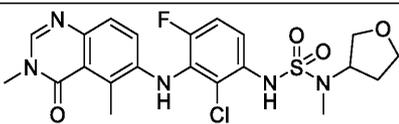
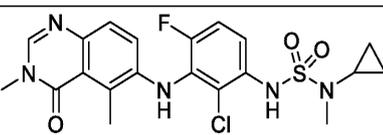
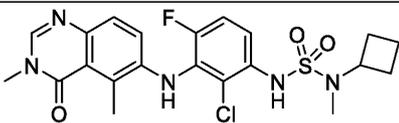
В раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (119 мг; 0,357 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорид (147 мг; 0,784 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (5-95% MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (77 мг; 45%) в виде белого твердого вещества.

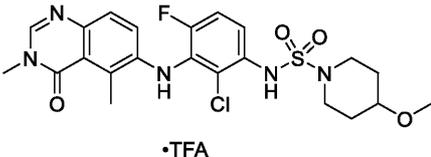
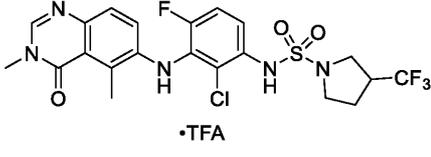
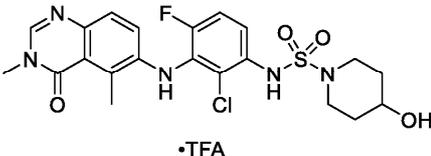
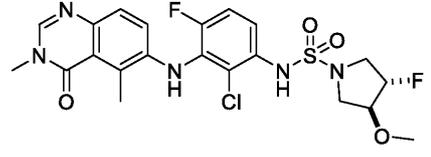
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.16-7.12 (t, 1H), 6.91-6.89

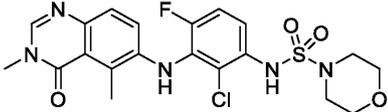
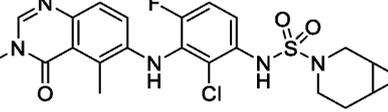
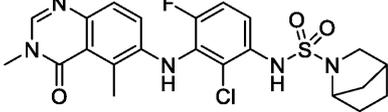
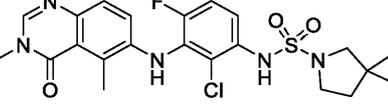
(m, 2H), 5.29-5.14 (m, 1H), 3.68-3.44 (m, 7H), 3.00 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 1H). MS (m/z) составляет 485,1; 487,1 (M+H).

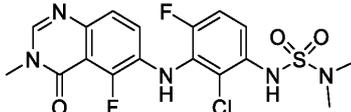
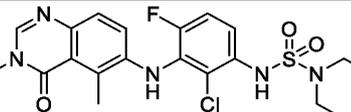
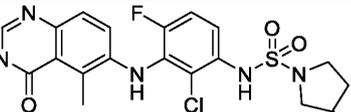
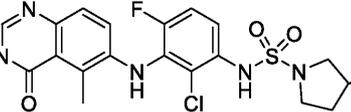
Соединения в табл. 1 были получены с использованием аналогичного способа, описанного для синтеза (R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамида (Пример 1) с использованием следующих модификаций: на Стадии 1 замена гидрохлорида (R)-3-метоксипирролидина на соответствующий амин или гидрохлорид амина и на Стадии 2 замена 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она и/или (R)-3-метоксипирролидин-1-сульфонилхлорида на соответствующий хиназолин-4(3H)-он и/или сульфонил-хлоридный продукт со стадии 1.

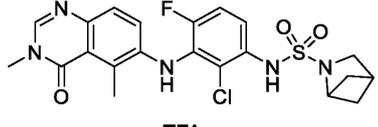
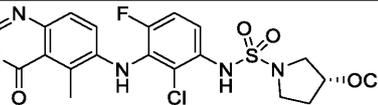
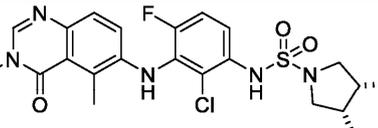
Таблица 1

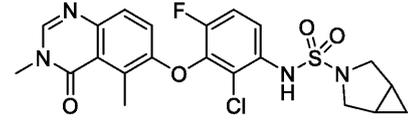
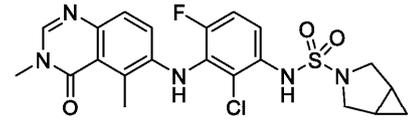
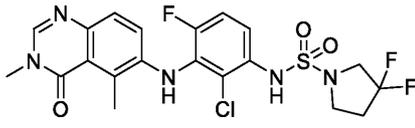
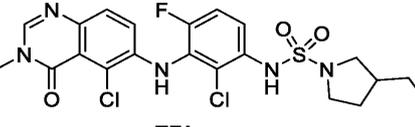
№ Примера	Структура и данные ^1H ЯМР	Химическое название	МС (ХИАД) m/z
71	 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (s, 6H).	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N,N-диметил)-сульфамид	440,1 (M+H)
72	 ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 6.84-6.81 (d, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H).	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил))-сульфамид	496,1 (M+H)
73	 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 0.74-0.73 (d, 4H).	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-циклопропил-N-метил)-сульфамид	466,1 (M+H)
74	 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H).	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-циклобутил-N-метил)-сульфамид	480,1 (M+H)

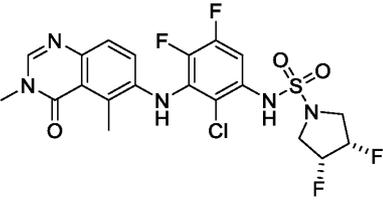
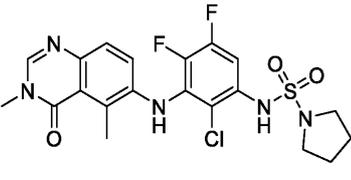
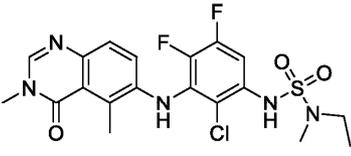
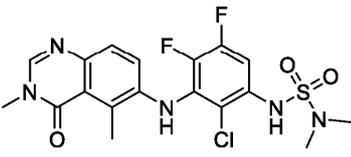
75	 <p style="text-align: center;">•TFA</p>	трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-	510,2 (M+H)
	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H).	фторфенил)-4-метоксипиперидин-1-сульфонамида	
76	 <p style="text-align: center;">•TFA</p>	трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-пирролидин-1-сульфонамида	534,1 (M+H)
	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 3H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H).		
77	 <p style="text-align: center;">•TFA</p>	трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-1-сульфонамида	496,1 (M+H)
	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.26 (s, 1H).		
78	 <p style="text-align: center;">•TFA</p>	(транс)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамид	514,1 (M+H)
	¹ H ЯМР (400 МГц, (CD ₃) ₂ SO) δ 9.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.83-6.81 (d, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 6H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).		

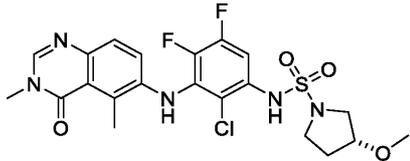
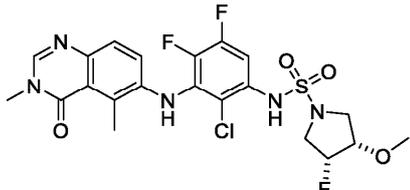
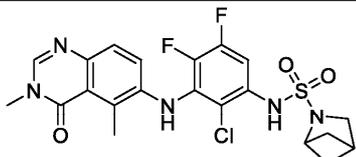
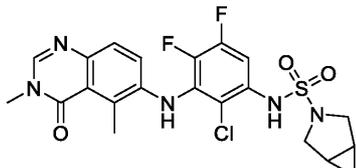
79	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.70 (t, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.27 (t, 4H), 2.97 (s, 3H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)морфолин-4-сульфонамид	482,1 (M+H)
80	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.47-7.44 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.59-3.55 (m, 4H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 1H), 0.13-0.09 (m, 1H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)-сульфамид	492,1 (M+H)
81	 <p>$\cdot\text{TFA}$</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).</p>	трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азабисцикло[2.2.1]-гептан-2-сульфонамида	492,1 (M+H)
82	 <p>$\cdot\text{TFA}$</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.66 (s,</p>	трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-5-	492,1 (M+H)

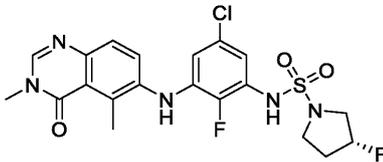
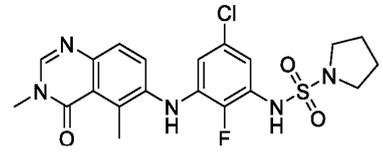
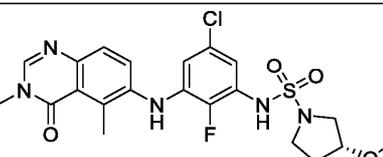
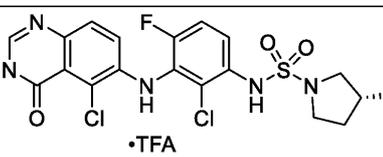
	3H), 3.53 (t, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.81 (t, 2H), 0.60-0.53 (m, 4H).	азаспиро[2.4]гептан-5-сульфонамида	
83	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃)₂SO δ 9.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.73 (s, 6H)</p>	N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-(N,N-диметил)-сульфамид	444,1 (M+H)
84	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 6.81-6.79 (d, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.11-3.09 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 6H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пиперидин-1-сульфонамид	480,1 (M+H)
85	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 6.83-6.80 (d, 1H), 5.43-5.28 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).</p>	(транс)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамид	502,1 (M+H)
86	 <p>•TFA</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.31-5.16 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 5H), 3.54-3.44 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 1H).</p>	трифторацетат (S)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида	484,1 (M+H)

87	 <p style="text-align: center;">•TFA</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H).</p>	трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азабicyclo[2.1.1]-гексан-2-сульфонамида	478,1 (M+H)
88	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.21-3.19 (d, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 4H), 0.52-0.49 (m, 1H), 0.37-0.35 (t, 1H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)-сульфамид	492,2 (M+H)
89	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.34-5.97 (t, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.83-4.82 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 7H), 2.97 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)-сульфамид	532,1 (M+H)
90	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 6.84-6.82 (d, 1H), 5.39-5.21 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 5H), 2.81 (s, 3H).</p>	(цис)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамид	502,1 (M+H)

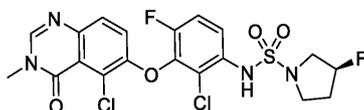
91	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45-7.42 (d, 1H), 7.17-7.12 (t, 1H), 6.92-6.90 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.47 (d, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.54-1.50 (m, 2H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.21-0.18 (m, 1H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-(N-изопропил-N-метил)-сульфамид	479,1 (M+H)
92	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.41 (d, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 1H), 0.22-0.18 (m, 1H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-3-сульфонамид	478,1 (M+H)
93	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 6.84-6.82 (d, 1H), 3.65-3.59 (t, 2H), 3.46-3.43 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторпирролидин-1-сульфонамид	502,1 (M+H)
94	 <p>•TFA</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).</p>	трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-этилпирролидин-1-сульфонамида	514,1 (M+H)

95	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.21-5.01 (m, 2H), 3.84-3.58 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).</p>	<p>цис-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3,4-дифторпирролидин-1-сульфонамид</p>	520,1 (M+H)
96	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 4H).</p>	<p>N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-пирролидин-1-сульфонамид</p>	484,1 (M+H)
97	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.17 (t, 3H).</p>	<p>N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-(N-этил-N-метил)-сульфамид</p>	472,1 (M+H)
98	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 6H).</p>	<p>N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-(N,N-диметил)-сульфамид</p>	458,1 (M+H)

99	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.16-1.93 (m, 2H).</p>	(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамид	514,1 (M+H)
100	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.22-5.04 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (t, 1H), 2.96 (s, 3H).</p>	цис-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фтор-4-метоксипирролидин-1-сульфонамид	532,1 (M+H)
101	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H), 1.96 (d, 2H), 1.56-1.54 (m, 2H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-2-азабицикло[2.1.1]-гексан-2-сульфонамид	496,2 (M+H)
102	 <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H), 1.96 (d, 2H), 1.56-1.54 (m, 2H).</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-	496,1 (M+H)

	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.42 (d, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.57-1.54 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 1H), 0.29-0.22 (m, 1H).	азабицикло[3.1.0]-гексан-3-сульфонамид	
103	 ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.33-5.17 (m, 1H), 3.71-3.50 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.17-1.97 (m, 1H).	(R)-N-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид	484,1 (M+H)
104	 ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (t, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 4H).	N-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-пирролидин-1-сульфонамид	466,1 (M+H)
105	 ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.43-6.37 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.63-3.43 (m, 7H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H).	(R)-N-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-3-метоксипирролидин-1-сульфонамид	496,2 (M+H)
106	 •TFA	трифторацетат (R)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-	514,2 (M+H)
	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).	ил)амино)-4-фторфенил)-3-этилпирролидин-1-сульфонамида	

Пример 107

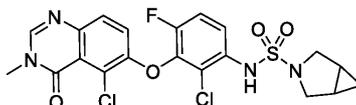


(S)-N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (51 мг; 0,144 ммоль) и (S)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорида (135 мг; 0,720 ммоль) в пиридине (0,50 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO₄ (25 мл) и органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% гексаны/этилацетат) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода с 0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ и DCM (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (23,5 мг; выход 32,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.30-5.14 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 5H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.15-1.93 (m, 1H); MS (ХИАД, m/z) составляет 505,0; 507,0 (M+H).

Пример 108

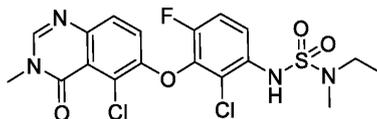


N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,085 ммоль) и 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонилхлорида (46 мг; 0,25 ммоль) в пиридине (565 мкл; 0,085 ммоль) нагревали до 70°C в течение 16 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc/DCM) и продукт распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамида (13 мг; выход 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.18-7.14 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.22-0.18 (m, 1H); MS (ХИАД, m/z) составляет 499,1; 501,1 (M+H).

Пример 109



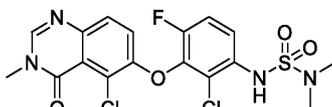
N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-(N-этил-N-метил)сульфамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (50 мг; 0,141 ммоль) и (N-этил-N-метил)сульфамидхлорида (86,9 мкл; 0,706 ммоль) в пиридине (0,5 мл) нагревали при 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO₄ (25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% гексаны/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ и DCM (20 мл).

Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-(N-этил-N-метил)сульфамида (32,3 мг; выход 48,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.13 (t, 3H); MS (ХИАД, m/z) составляет 475,1; 477,1 (M+H).

Пример 110



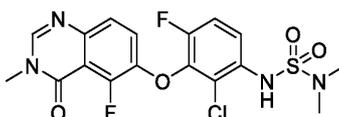
N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-(N,N-

диметил)сульфамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (50 мг; 0,1412 ммоль) и диметилсульфамойлхлорида (75,30 мкл; 0,7059 ммоль) в пиридине (0,5 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM (25 мл) и 10% водным CuSO₄ (25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA). Требуемые фракции распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ и DCM (20 мл) и органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-(N,N-диметил)сульфамида (28,84 мг; выход 44,28%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.87 (s, 6H); МС (ХИАД, m/z) составляет 461,1; 463,1 (M+H).

Пример 111

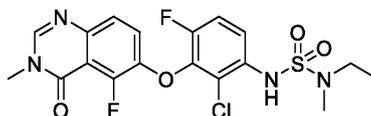


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-фенил)-(N,N-диметил)сульфамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08 ммоль) и (N,N-диметил)сульфамойлхлорида (47,7 мкл; 0,44 ммоль) в пиридине (0,88 мл) нагревали при 60°C в течение 3 суток в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc/DCM) с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-(N,N-диметил)сульфамида (21,3 мг; 54%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.17-7.08 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.86 (s, 6H); МС (ХИАД, m/z) составляет 445,0; 447,1 (M+H).

Пример 112



N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-фенил)-(N-этил-N-метил)сульфамид.

Раствор 6-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,08 ммоль) и (N-этил-N-метил)сульфамойлхлорида (70 мг; 0,44 ммоль) в пиридине (0,88 мл) нагревали при 60°C в течение 3 суток в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc и промывали 10% лимонной кислотой (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc/DCM) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-(N-этил-N-метил)сульфамида (7,1 мг; 17%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.47-4.42 (d, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.16-7.08 (t, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.15-1.10 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 459,0; 461,0 (M+H).

Пример 113



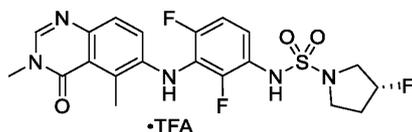
Трифторацетат N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида.

6-((3-Амино-2,6-дифторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (22 мг; 0,06955 ммоль), пирролидин-1-сульфонилхлорид (19,93 мкл; 0,1739 ммоль) и пиридин (347,8 мкл; 0,06955 ммоль) добавляли

в сосуд на 3 мл и реакционную смесь герметизировали и нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM и насыщенным водным CuSO₄. Органический слой концентрировали и полученный остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN/H₂O, 0,1% TFA). Требуемые фракции лиофилизировали с получением трифторацетата N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)пирролидин-1-сульфонамида (23 мг; выход 74%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 4H). МС (ХИАД, m/z) составляет 450,1 (M+H).

Пример 114

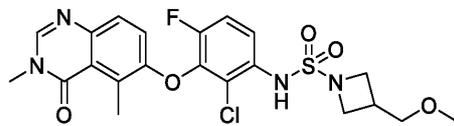


Трифторацетат (R)-N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида.

6-((3-Амино-2,6-дифторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (8,0 мг; 0,0253 ммоль), (R)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорид (11,9 мг; 0,0632 ммоль) и пиридин (126 мкл; 0,0253 ммоль) добавляли в сосуд на 3 мл и реакционную смесь герметизировали и нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между DCM и насыщенным водным CuSO₄. Органический слой концентрировали и неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN/H₂O, 0,1% TFA). Требуемые фракции лиофилизировали с получением трифторацетата (R)-N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (4 мг; выход 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.31-5.17 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.10 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 2H). МС (ХИАД, m/z) составляет 468,1 (M+H).

Пример 115

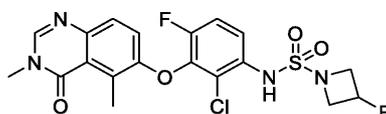


N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамид.

трет-Бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат (30 мг; 0,07 ммоль) растворяли в THF (0,7 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (5,5 мг; 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем обрабатывали 3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлоридом (28 мг; 0,14 ммоль) и затем нагревали до 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в 20 мл ледяной воды и водный слой экстрагировали DCM (3×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO₃ (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% смесь вода/ACN с 0,1% TFA) и требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида (17 мг; 49%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.72 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 6.98-6.94 (d, 1H), 3.90-3.83 (t, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.43-3.40 (d, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 497,1; 499,1 (M+H).

Пример 116



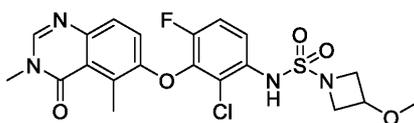
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид.

трет-Бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат (30 мг; 0,07 ммоль) растворяли в THF (0,7 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали

гидридом натрия (5,5 мг; 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем обрабатывали 3-фторазетидин-1-сульфонилхлоридом (24 мг; 0,14 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в 20 мл ледяной воды. Водный слой экстрагировали смесью DCM/IPA 4:1 (3×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO₃ (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% смесь вода/ACN с 0,1% TFA) и требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида (13 мг; 40%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 6.99-6.94 (d, 1H), 5.46-5.24 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 471,0; 473,0 (M+H).

Пример 117

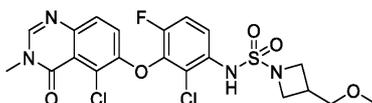


N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамид.

трет-Бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамат (30 мг; 0,07 ммоль) растворяли в THF (0,7 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (5,5 мг; 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и обрабатывали 3-метоксиазетидин-1-сульфонилхлоридом (26 мг; 0,14 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в 20 мл ледяной воды. Водный слой экстрагировали DCM (2×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO₃ (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% смесь вода/ACN с 0,1% TFA) и требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида (13 мг; 39%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.00-6.94 (d, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 483,1; 485,1 (M+H).

Пример 118

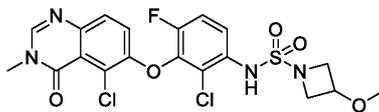


N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамид.

Раствор трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (25 мг; 0,055 ммоль) и гидрид натрия (4,4 мг; 0,11 ммоль) в THF (0,5 мл) перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли 3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлорид (22 мг; 0,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между водой (25 мл) и смесью DCM:IPA 4:1 (25 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил:H₂O с 0,1% TFA). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ и DCM (25 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида (7,7 мг; выход 27%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.88-2.76 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 517,1; 519,1 (M+H).

Пример 119

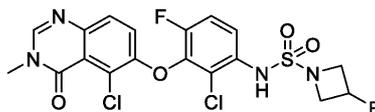


N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамид.

Раствор трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (0,674 мл; 0,0674 ммоль) в THF (0,7 мл) и гидрид натрия (5,39 мг; 0,135 ммоль) перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли 3-метоксиазетидин-1-сульфонилхлорид (25,0 мг; 0,135 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, затем нагревали до 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между водой (25 мл) и смесью DCM:IPA 4:1 (25 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной смеси, которую помещали в DCM (5 мл) и трифторуксусную кислоту (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил:H₂O с 0,1% TFA). Требуемые фракции распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ и DCM (25 мл) и органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида (8,3 мг; выход 24,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 503,1; 505,1 (M+H).

Пример 120

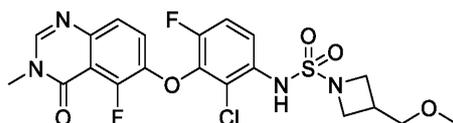


N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид.

Раствор трет-бутил-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (0,605 мл; 0,0605 ммоль) в THF (0,6 мл) и гидрида натрия (4,84 мг; 0,121 ммоль) перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли 3-фторазетидин-1-сульфонилхлорид (21,0 мг; 0,121 ммоль) и реакционную смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды, затем нагревали до 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между водой (25 мл) и смесью DCM:IPA 4:1 (25 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и реакционную смесь помещали в DCM (5 мл) и TFA (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил:H₂O с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ и DCM (25 мл) и органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида (7,8 мг; выход 26,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.35-5.14 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 4H), 3.59 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 491,0; 493,0 (M+H).

Пример 121



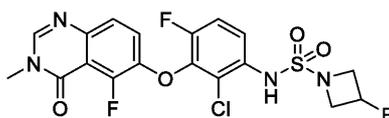
N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-фенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамид.

трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамат (25 мг; 0,06 ммоль) растворяли в THF (0,6 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (4,6 мг; 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и обрабатывали 3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлоридом (23 мг; 0,11 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в 20 мл ледяной воды. Водный слой экстрагировали смесью DCM/IPA 4:1 (3×25 мл), сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO₃ (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% вода/ацетонитрил с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×) и органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида (10 мг; 35%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.17-7.11 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.04-3.97 (t, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49-3.45 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 501,0; 503,1 (M+H).

Пример 122

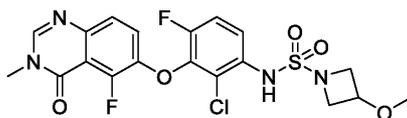


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-фенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид.

трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамат (30 мг; 0,07 ммоль) растворяли в THF (0,6 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (5,5 мг; 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем обрабатывали 3-фторазетидин-1-сульфонилхлоридом (24 мг; 0,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в 20 мл ледяной воды, и водный слой экстрагировали DCM (3×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO₃ (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% вода/ацетонитрил с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×) и органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида (14 мг; 43%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.36-7.29 (t, 1H), 5.45-5.25 (d, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.46 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 475,1; 477,1 (M+H).

Пример 123

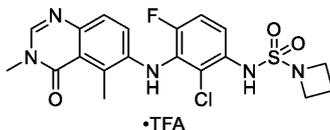


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-фенил)-3-метоксиязетидин-1-сульфонамид.

трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)карбамат (30 мг; 0,07 ммоль) растворяли в THF (0,6 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (5,5 мг; 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем обрабатывали 3-метоксиязетидин-1-сульфонилхлоридом (25 мг; 0,14 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в 20 мл ледяной воды. Водный слой экстрагировали DCM (3×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO₃ (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% вода/ацетонитрил с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-метоксиязетидин-1-сульфонамида (14 мг; 42%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.35-7.28 (t, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 487,1; 489,1 (M+H).

Пример 124



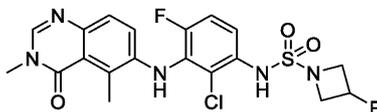
Трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)азетидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: трет-бутил-(азетидин-1-илсульфонил)(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-карбамат. В раствор трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (75 мг; 0,20 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 12 мг; 0,30 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли азетидин-1-сульфонилхлорид (63 мг; 0,40 ммоль) и раствор нагревали до 50°C в течение 4 ч, после чего взаимодействие останавливалось. Раствор распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃ и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% DCM/гексаны, затем промывали смесью 80% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-(азетидин-1-илсульфонил)(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (64 мг; выход 65%).

Стадия 2: трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)азетидин-1-сульфонамида. Раствор 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (25 мг; 0,13 ммоль), трет-бутил-(азетидин-1-илсульфонил)(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (64 мг; 0,13 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (6 мг; 0,006 ммоль), Xantphos (11 мг; 0,019 ммоль) и карбоната цезия (86 мг; 0,26 ммоль) в толуоле (1320 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в течение ночи в герметичном сосуде. На следующее утро раствор фильтровали через Celite®, концентрировали и затем перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) и продукт лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)азетидин-1-сульфонамида (22 мг; выход 36%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.16-7.11 (t, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.60 (s, br, 1H), 5.68 (s, br, 1H), 4.02-3.98 (t, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) составляет 452,1; 454,1 (M+H).

Пример 125



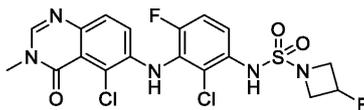
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид.

Стадия 1: трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-фторазетидин-1-ил)сульфонил)карбамат. В раствор трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (100 мг; 0,269 ммоль) в тетрагидрофуране (1790 мкл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 16 мг; 0,40 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 3-фторазетидин-1-сульфонилхлорид (70 мг; 0,40 ммоль) и раствор нагревали до 50°C в течение 5 ч. Раствор затем распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃ и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-фторазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (60 мг; выход 44%).

Стадия 2: N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид. Раствор 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (33 мг; 0,17 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-фторазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (60 мг; 0,11 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (10 мг; 0,011 ммоль), Xantphos (17 мг; 0,029 ммоль) и карбоната цезия (76 мг; 0,23 ммоль) в толуоле (790 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в течение ночи в герметичном сосуде. Раствор фильтровали через Celite®, концентрировали и фильтрат перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 30 мин. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) и продукт распределяли между DCM и насыщенным NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида (32 мг; выход 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.69 (s, br, 1H), 5.61 (s, br, 1H), 5.33-5.15 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 470,1; 472,1 (M+H).

Пример 126

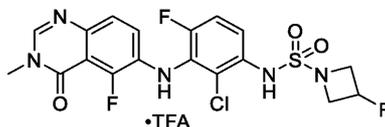


N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (90 мг; 0,42 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-фторазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (218 мг; 0,429 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (39 мг; 0,042 ммоль), Xantphos (62 мг; 0,10 ммоль) и карбоната цезия (279 мг; 0,858 ммоль) в толуоле (2860 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в течение ночи в герметичном сосуде. Раствор фильтровали через Celite®, концентрировали и остаток перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) и продукт распределяли между DCM и насыщенным NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида (78 мг; выход 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.19-7.14 (t, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.72 (s, br, 1H), 6.47 (s, br, 1H), 5.35-5.15 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 4H), 3.57 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 490,1; 492,1 (M+H).

Пример 127



Трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (12 мг; 0,062 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-фторазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (31 мг; 0,062 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (2 мг; 0,003 ммоль), Xantphos (5 мг; 0,009 ммоль) и карбоната цезия (40 мг; 0,12 ммоль) в толуоле (620 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в герметичном сосуде в течение ночи. Раствор фильтровали через целит, концентрировали и остаток перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) и продукт лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамида (4 мг; выход 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.20-7.15 (t, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.68 (s, br, 1H), 6.01 (s, br, 1H), 5.34-5.16 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 4H), 3.67 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 475,0; 477,0 (M+H).

Пример 128



Трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида.

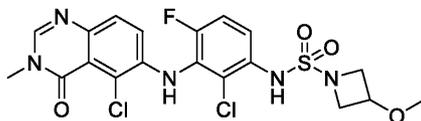
Стадия 1: трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-метоксиазетидин-1-ил)сульфонил)карбамат. В раствор трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (40 мг; 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (1070 мкл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 6 мг; 0,2 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 3-метоксиазетидин-1-сульфонилхлорид (40 мг; 0,22 ммоль) и раствор нагревали до 50°C в течение 2 ч. Раствор распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃ и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% DCM/гексаны, затем промывали смесью 80% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-метоксиазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (49 мг; выход 87%).

Стадия 2: трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида. Раствор 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (18 мг; 0,095 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-метоксиазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (49 мг; 0,095 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (4 мг; 0,004 ммоль), Xantphos (8 мг; 0,01 ммоль) и карбоната цезия (61 мг; 0,19 ммоль) в толуоле (950 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в герметичном сосуде в течение 2 ч. Раствор фильтровали через Celite, концентрировали и остаток

перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) и продукт лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамида (12 мг; выход 26%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.63 (s, br, 1H), 5.66 (s, br, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 482,1; 484,1 (M+H).

Пример 129

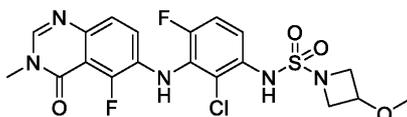


N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамид.

6-Амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (70 мг; 0,334 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-метоксиазетидин-1-ил)сульфонил)карбамат (183 мг; 0,351 ммоль), карбонат цезия (218 мг; 0,668 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (30,6 мг; 0,0334 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис-(дифенилфосфан) (48,3 мг; 0,0835 ммоль) растворяли в толуоле (3,3 мл) и нагревали при 110°C в течение ночи в герметичном сосуде. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды и неочищенную реакционную смесь разбавляли DCM и фильтровали через целит. Раствор концентрировали, затем восстанавливали в смеси DCM:TFA 1:1 (10 мл) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95%, MeCN/ H_2O , 0,1% TFA). Требуемый продукт экстрагировали DCM и насыщенным водным NaHCO_3 и DCM слой концентрировали с получением требуемого продукта (57 мг; выход 34%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 502,1; 504,1 (M+H).

Пример 130

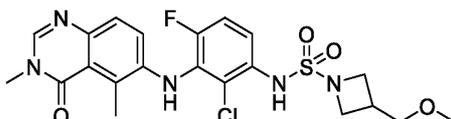


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-метоксиазетидин-1-сульфонамид.

6-Амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (84,44 мг; 0,4371 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-метоксиазетидин-1-ил)сульфонил)карбамат (239 мг; 0,4590 ммоль), карбонат цезия (284,8 мг; 0,8742 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (40,03 мг; 0,04371 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис-(дифенилфосфан) (63,23 мг; 0,1093 ммоль) растворяли в толуоле (4,4 мл) и нагревали при 110°C в течение ночи в герметичном сосуде. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды и неочищенную реакционную смесь разбавляли DCM и фильтровали через целит. Раствор концентрировали, затем восстанавливали в смеси DCM:TFA 1:1 (10 мл) и оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95%, MeCN/ H_2O , 0,1% TFA). Требуемый продукт экстрагировали DCM и насыщенным водным NaHCO_3 и DCM слой концентрировали с получением требуемого продукта (98 мг; выход 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.14 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 486,1; 488,1 (M+H).

Пример 131



N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамид.

Стадия 1: 3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлорид. В раствор гидрохлорида 3-(метоксиметил)азетидина (200 мг; 1,45 ммоль) в DCM (3630 мкл) по каплям добавляли сульфурилдихлорид (290 мкл; 3,6 ммоль) и основание Хунига (380 мкл; 2,2 ммоль) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и 1n. HCl и DCM слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением

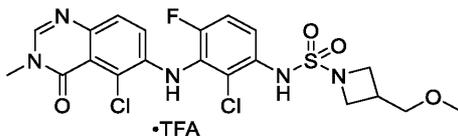
3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлорида (273 мг; выход 94,1%).

Стадия 2: трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)сульфонил)карбамат. В раствор трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-карбамата (300 мг; 0,807 ммоль) в тетрагидрофуране (5380 мкл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 48 мг; 1,2 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли 3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлорид (242 мг; 1,21 ммоль) и раствор нагревали до 50°C в течение 16 ч в герметичном сосуде. Раствор распределяли между DCM и насыщенным NaHCO₃ и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc/гексаны) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт концентрировали и повторно очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт распределяли между DCM и насыщенным NaHCO₃ и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)сульфонил)-карбамата (232 мг; выход 53,7%).

Стадия 3: N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамид. Раствор 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (83 мг; 0,43 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (234 мг; 0,438 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (40 мг; 0,043 ммоль), Xantphos (63 мг; 0,10 ммоль) и карбоната цезия (285 мг; 0,877 ммоль) в толуоле (2920 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в течение 16 ч в герметичном сосуде. Раствор фильтровали через Celite®, концентрировали и остаток перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт распределяли между DCM и насыщенным NaHCO₃ и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида (165 мг; выход 75,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.68 (s, br, 1H), 5.60 (s, br, 1H), 4.03-3.99 (t, 2H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.85-2.77 (m, 1H); MS (ХИАД, m/z) составляет 496,2; 498,2 (M+H).

Пример 132

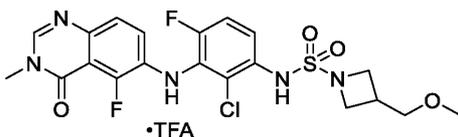


Трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (20 мг; 0,095 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)сульфонил)-карбамата (76 мг; 0,14 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (4 мг; 0,004 ммоль), Xantphos (8 мг; 0,01 ммоль) и карбоната цезия (6 мг; 0,1 ммоль) в толуоле (950 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в герметичном сосуде в течение 16 ч. Раствор фильтровали через Celite®, концентрировали и остаток перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) и продукт лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида (2,0 мг; выход 4,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.20-7.15 (t, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.67 (s, br, 1H), 6.53 (s, br, 1H), 4.04-4.00 (t, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H); MS (ХИАД, m/z) составляет 516,1; 518,1 (M+H).

Пример 133



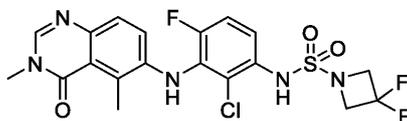
Трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида.

Раствор 6-амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (20 мг; 0,10 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)сульфонил)-карбамата (83 мг; 0,15 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (4 мг; 0,005 ммоль), Xantphos (8 мг; 0,02 ммоль) и карбоната цезия (67 мг; 0,20 ммоль) в толуоле (1030 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в герметичном сосуде в течение 16 ч. Раствор фильтровали через Celite®, концентрировали и остаток перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) и продукт лиофилизировали с получением триф-

торацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида (4,0 мг; выход 7,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.19-7.14 (t, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.67 (s, br, 1H), 6.01 (s, br, 1H), 4.04-4.00 (t, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50-3.48 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H); МС (ХИАД, m/z) составляет 500,1; 502,1 (M+H).

Пример 134



N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамид.

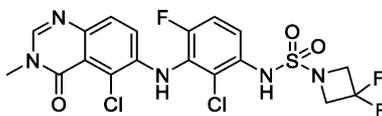
Стадия 1: трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)карбамат. трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамат (553,3 мг; 1,489 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и обрабатывали гидридом натрия (60% в минеральном масле; 178,7 мг; 4,467 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Реакционную смесь обрабатывали 3,3-дифторазетидин-1-сульфонилхлоридом (855,8 мг; 4,467 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2x) и объединенный органический слой промывали водой (3x), рассолом (1x) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (311,3 мг; выход 39,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.74-4.67 (t, 2H), 4.46-4.40 (t, 2H), 1.38 (s, 9H).

Стадия 2: N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамид. 6-Амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (31,5 мг; 0,166475 ммоль) растворяли в толуоле (1,7 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)-карбаматом (96,4493 мг; 0,183122 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладием (15,2446 мг; 0,0166475 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (24,0819 мг; 0,0416187 ммоль) и карбонатом цезия (162,722 мг; 0,499424 ммоль), затем барботировали аргоном, герметизировали и нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли DCM, затем промывали водой (1x) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/ацетон). Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (2,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (смесь вода/ACN с 0,1% TFA) и требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 и смесью DCM:IPA 4:1. Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамида (33,0 мг; выход 40,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 6.86-6.84 (dd, 1H), 4.36-4.30 (t, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 488,1; 490,1 (M+H).

Пример 135



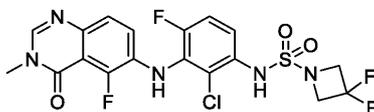
N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамид.

6-Амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (31,4 мг; 0,149786 ммоль) растворяли в толуоле (1,5 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)карбаматом (86,7802 мг; 0,164764 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладием (13,7164 мг; 0,0149786 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (21,6677 мг; 0,0374464 ммоль) и карбонатом цезия (146,409 мг; 0,449357 ммоль), затем барботировали аргоном, герметизировали и нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли DCM и промывали водой (1x), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/ацетон). Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (2,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (смесь вода/ACN с 0,1% TFA) и требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 и смесью DCM:IPA 4:1. Органическую фазу отде-

ляли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамида (29,0 мг; выход 38,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.14 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.79-6.76 (dd, 1H), 4.36-4.30 (t, 4H), 3.45 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 508,0; 510,0 (M+H).

Пример 136

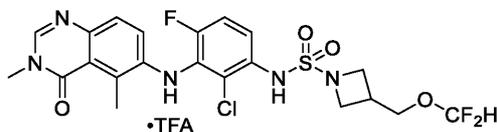


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамид.

6-Амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (32,1 мг; 0,166165 ммоль) растворяли в толуоле (1,7 мл) и обрабатывали трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)карбаматом (96,27 мг; 0,183 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладием (15,2163 мг; 0,0166 ммоль), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (24,0371 мг; 0,0415413 ммоль) и карбонатом цезия (162,419 мг; 0,498 ммоль), затем барботировали аргоном, герметизировали и нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM и промывали водой (1×), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM/ацетон). Полученный остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (2,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 (вода/ацетонитрил с 0,1% TFA) и требуемые фракции объединяли и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 и смесью DCM:IPA 4:1. Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3,3-дифторазетидин-1-сульфонамида (22,6 мг; выход 27,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.07-7.02 (t, 1H), 4.37-4.31 (t, 4H), 3.44 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 492,1; 494,1 (M+H).

Пример 137



Трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((диформетокси)метил)азетидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: получение 3-((диформетокси)метил)азетидин-1-сульфонилхлорида. 3-((диформетокси)метил)азетидин (200 мг; 1,46 ммоль) перемешивали с N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (379 мкл; 2,19 ммоль) при температуре окружающей среды в дихлорметане (3646 мкл) в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и затем в реакционную смесь по каплям добавляли сульфурилдихлорид (295 мкл; 3,65 ммоль) в виде жидкости без примеси. Реакционную смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали 1н. водн. HCl. DCM слой сушили над MgSO_4 , концентрировали и использовали неочищенным непосредственно на следующей стадии (345 мг; 100%).

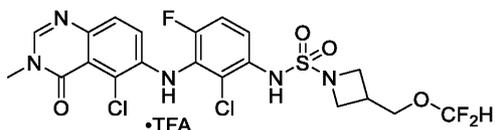
Стадия 2: получение трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-((диформетокси)метил)азетидин-1-ил)сульфонил)карбамата. трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамат (105 мг; 0,283 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1413 мкл) и охлаждали до 0°C . Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 17,0 мг; 0,424 ммоль) и полученный раствор оставляли для нагревания до температуры окружающей среды, затем добавляли 3-((диформетокси)-метил)азетидин-1-сульфонилхлорид (99,9 мг; 0,424 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-((диформетокси)-метил)азетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (98 мг; 61%).

Стадия 3.: трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((диформетокси)метил)азетидин-1-сульфонамида. 6-Амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (31 мг; 0,164 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-((диформетокси)метил)азетидин-1-ил)сульфонил)карбамат (98,2 мг; 0,172 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис-(дифенилфосфан) (14,2 мг; 0,0246 ммоль), карбонат цезия (107 мг; 0,328 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (7,50 мг; 0,00819 ммоль) растворяли в толуоле (1,6 мл), герметизировали и нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, концентрировали и остаток восстанавливали в смеси DCM:TFA 1:1 (2 мл) и оставляли для

перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли под вакуумом и неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/H₂O, 0,1% TFA). Требуемые фракции лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((дифторметокси)-метил)азетидин-1-сульфонамида (38 мг; 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.41-6.04 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.98-3.97 (d, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 532,1; 534,1 (M+H).

Пример 138

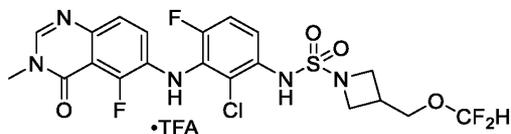


Трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((дифторметокси)метил)азетидин-1-сульфонамида.

6-Амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (28,1 мг; 0,1340 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-((дифторметокси)метил)азетидин-1-ил)сульфонил)карбамат (80,33 мг; 0,1407 ммоль), карбонат цезия (87,35 мг; 0,2681 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (6,137 мг; 0,006702 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис-(дифенилфосфан) (9,307 мг; 0,01609 ммоль) растворяли в толуоле (1,3 мл), герметизировали и нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, концентрировали и остаток восстанавливали в смеси DCM:TFA 1:1 (2 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли под вакуумом и неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/H₂O, 0,1% TFA). Требуемые фракции лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((дифторметокси)-метил)азетидин-1-сульфонамида (33 мг; 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.41-6.04 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.99-3.97 (d, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 552,1; 554,1 (M+H).

Пример 139

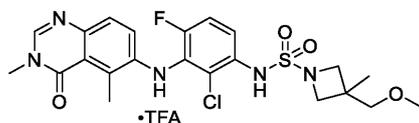


Трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-((дифторметокси)метил)азетидин-1-сульфонамида.

6-Амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (25,9 мг; 0,1341 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-((дифторметокси)метил)азетидин-1-ил)сульфонил)карбамат (80,35 мг; 0,1408 ммоль), карбонат цезия (87,37 мг; 0,2681 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (6,139 мг; 0,006704 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (9,309 мг; 0,01609 ммоль) растворяли в толуоле (1,3 мл), герметизировали и нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, концентрировали и остаток восстанавливали в смеси DCM/TFA 1:1 (2 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 мин и летучие вещества удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/H₂O, 0,1% TFA). Требуемые фракции лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-((дифторметокси)метил)азетидин-1-сульфонамида (39 мг; 55%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.41-6.04 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.98-3.97 (d, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H). МС (ХИАД, m/z) составляет 536,1; 538,1 (M+H).

Пример 140



Трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: 3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-сульфонилхлорид. В раствор гидрохлорида 3-(метоксиметил)-3-метилазетидина (230 мг; 1,52 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (400 мкл; 2 ммоль) в дихлорметане (5060 мкл) при 0°C добавляли сульфурилдихлорид (300 мкл; 3,8 ммоль) и реак-

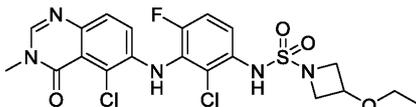
ционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Раствор разбавляли DCM и промывали 1н. HCl (1×) и DCM слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-сульфонилхлорида (240 мг; выход 74%).

Стадия 2: трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)карбамат. В раствор трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (25 мг; 0,067 ммоль) в тетрагидрофуране (340 мкл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 4,0 мг; 0,10 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-сульфонилхлорид (22 мг; 0,10 ммоль) и раствор нагревали до 50°C в герметичном сосуде в течение 16 ч. Раствор распределяли между дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃ и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (34 мг; выход 92%).

Стадия 3: трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-сульфонамида. Раствор 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (12 мг; 0,063 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (34 мг; 0,063 ммоль), трис(дибензильденацетон)дипалладия (5 мг; 0,006 ммоль), Xantphos (9 мг; 0,01 ммоль) и карбоната цезия (41 мг; 0,12 ммоль) в толуоле (420 мкл) барботировали аргоном и нагревали до 110°C в течение 16 ч в герметичном сосуде. Раствор фильтровали через Celite®, концентрировали и перемешивали в 1 мл DCM и 1 мл TFA в течение 1 ч. Раствор концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) и продукт лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-сульфонамида (6,0 мг; выход 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.68 (s, br, 1H), 5.67 (s, br, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (ХИАД, m/z) составляет 510,2; 512,2 (M+H).

Пример 141



N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-этоксиазетидин-1-сульфонамид.

Стадия 1: трет-бутил-3-этоксиазетидин-1-карбоксилат. Раствор трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (63,5 мл; 12,7 ммоль) в смеси DMF:THF 1:1 (60 мл) и гидрида натрия (0,762 г; 19,1 ммоль) перемешивали на ледяной бане в течение 10 мин. Добавляли йодэтан (3,05 мл; 38,1 ммоль) и реакционную смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-3-этоксиазетидин-1-карбоксилата (2,56 г; выход 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: гидрохлорид 3-этоксиазетидина. Раствор трет-бутил-3-этоксиазетидин-1-карбоксилата (2,50 г; 12,4 ммоль) в смеси THF:DMF:EtOAc 1:1:3 (150 мл) перемешивали при температуре окружающей среды пока добавляли раствор 5н. HCl (74,5 мл; 373 ммоль) в IPA. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, затем концентрировали с получением гидрохлорида 3-этоксиазетидина (1,3 г; выход 76,1%) в виде красного масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, D₄-метанол) δ 4.48-4.40 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 1.23 (t, 3H).

Стадия 3: 3-этоксиазетидин-1-сульфонилхлорид. Раствор гидрохлорида 3-этоксиазетидина (500 мг; 3,63 ммоль) в DCM (30 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (949 мкл; 5,45 ммоль) с последующей обработкой сульфурилдихлоридом (881 мкл; 10,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч, затем разбавляли DCM (70 мл) и промывали 1н. HCl (2×50 мл). Органические фазы объединяли и промывали рассолом (25 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-этоксиазетидин-1-сульфонилхлорида (700 мг; выход 96,5%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.36-4.30 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

Стадия 4: трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-этоксиазетидин-1-ил)сульфонил)карбамат. Раствор трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (961 мкл; 0,673 ммоль) в THF (1 мл) обраба-

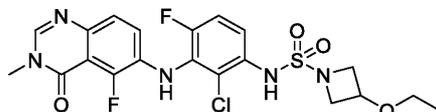
тывали гидридом натрия (53,8 мг; 1,35 ммоль; 60% дисперсия в минеральном масле) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 3-этоксиязетидин-1-сульфонилхлорид (269 мг; 1,35 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и нагревали при 50°C в течение 96 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл) и водный слой экстрагировали смесью DCM:IPA 4:1 (3×25 мл). Органические фазы объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% гексаны:EtOAc) с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-этоксиязетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (279 мг; выход 77,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 3H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (t, 3H).

Стадия 5: N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-этоксиязетидин-1-сульфонамид. Раствор 6-амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,143 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-этоксиязетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (84,2 мг; 0,157 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13,1 мг; 0,0143 ммоль), карбоната цезия (140 мг; 0,429 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфана) (20,7 мг; 0,0358 ммоль) в толуоле (0,9 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин, затем нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем распределяли между водой (25 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (25 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до коричневого масла. Неочищенную реакционную смесь растворяли в DCM (25 мл) и TFA (10 мл) и перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды, затем концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали посредством ЖХВД (5-95% ацетонитрил:Н₂O с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и значение pH доводили до 9 насыщенным водным NaHCO₃. Водный слой экстрагировали DCM (2×50 мл) и органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-этоксиязетидин-1-сульфонамида (39,4 мг; выход 53,3%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93(s, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 1.19 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 516,1; 518,1 (M+H).

Пример 142

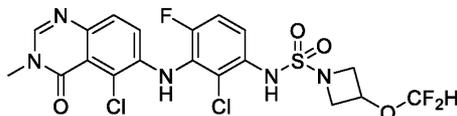


N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-этоксиязетидин-1-сульфонамид.

Раствор 6-амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (30 мг; 0,155 ммоль), трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)((3-этоксиязетидин-1-ил)сульфонил)карбамата (91,4 мг; 0,171 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14,2 мг; 0,0155 ммоль), карбоната цезия (152 мг; 0,466 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфана) (22,5 мг; 0,0388 ммоль) в толуоле (0,9 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин, затем нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем распределяли между водой (25 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (25 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до коричневого масла. Неочищенную реакционную смесь растворяли в DCM (25 мл) и TFA (10 мл) и перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды, затем концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали посредством ЖХВД (5-95% ацетонитрил:Н₂O с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли, и значение pH доводили до 9 насыщенным водным NaHCO₃. Водный слой экстрагировали DCM (2×50 мл) и органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-этоксиязетидин-1-сульфонамида (32,9 мг; выход 42,4%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 1.19 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 500,1; 502,1 (M+H).

Пример 143



N-(2-Хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонамид.

Стадия 1: получение 3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонилхлорида. Гидрохлорид 3-(дифторметокси)азетидина (513 мг; 3,21 ммоль) суспендировали в DCM (15,7 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (818,7 мкл; 4,70 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды до растворения. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали сульфурдихлоридом (0,77 мл; 9,64 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали 10% HCl (3×25 мл), рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонилхлорида (366 мг; 51%) в виде желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.48-6.08 (t, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H).

Стадия 2: получение трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)сульфонилкарбамата. трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамат (307 мг; 0,826 ммоль) растворяли в THF (4,1 мл), охлажденном до 0°C, и обрабатывали гидридом натрия (66,1 мг; 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин и обрабатывали 3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонилхлоридом (366 мг; 1,65 ммоль) и затем нагревали до 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в 20 мл ледяной воды. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% смесь вода/ACN с 0,1% TFA) и требуемые фракции объединяли, распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)сульфонилкарбамата (228 мг; 50%) в виде желтоватого полутвердого вещества.

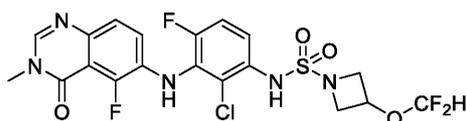
¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 7.62-7.57 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 6.97-6.60 (t, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Стадия 3: получение N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонамида. трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)сульфонилкарбамат (58,43 мг; 0,11 ммоль), 6-амино-5-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (22 мг; 0,105 ммоль), карбонат цезия (68,4 мг; 0,21 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (9,6 мг; 0,011 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (15,2 мг; 0,026 ммоль) суспендировали в толуоле (1,05 мл) и реакционную смесь барботировали аргоном в течение 15 мин, герметизировали и нагревали до 110°C в течение 12 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли DCM и фильтровали через небольшую набивку из Celite® и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO₃ (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% вода/ацетонитрил с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO₃ (1×) и органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонамида (26 мг; 46%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.36 (m, 3H), 6.93-6.53 (m, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.44 (s, 3H); MS (ХИАД, m/z) составляет 539,0; 541,0; 543,0 (M+H).

Пример 144



N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонамид.

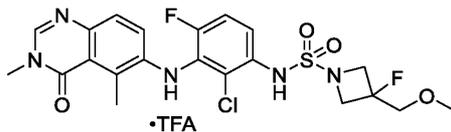
трет-Бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)(3-(дифторметокси)азетидин-1-ил)сульфонилкарбамат (61,0 мг; 0,11 ммоль), 6-амино-5-фтор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (21 мг; 0,11 ммоль), карбонат цезия (71,0 мг; 0,22 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (10,0 мг; 0,011 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (16 мг; 0,026 ммоль) суспендировали в толуоле (1,08 мл) и реакционную смесь барботировали аргоном в течение 15 мин, герметизировали и нагревали до 110°C в течение 12 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли DCM, фильтровали через небольшую набивку из Celite® и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DCM:TFA 1:1 (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин.

Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DCM, промывали насыщенным NaHCO_3 (3×50 мл) и рассолом (1×25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% DCM/EtOAc) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% смесь вода/ACN с 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и распределяли между смесью DCM:IPA 4:1 и насыщенным водным NaHCO_3 (1×) и органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-(дифторметокси)азетидин-1-сульфонамида (20 мг; 35%) в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.81 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.08-7.00 (t, 1H), 6.93-6.53 (t, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.43 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 522,0; 524,0 (M+H).

Пример 145



Трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида.

Стадия 1: трет-бутил-3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксилат. В раствор трет-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (600 мг; 2,92 ммоль) в тетрагидрофуране (14,6 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 175 мг; 4,39 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Добавляли йодметан (364 мкл; 5,85 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 мин. Раствор распределяли между насыщенным NaHCO_3 и DCM и органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-75% EtOAc/hex) с получением трет-бутил-3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксилата (631 мг; выход 98,4%).

Стадия 2: гидрохлорид 3-фтор-3-(метоксиметил)азетидина. Раствор трет-бутил-3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксилата (631 мг; 2,88 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (5,76 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением гидрохлорида 3-фтор-3-(метоксиметил)азетидина (440 мг; выход 98%).

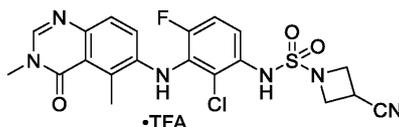
Стадия 3: 3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлорид. В раствор гидрохлорида 3-фтор-3-(метоксиметил)азетидина (440 мг; 2,83 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (740 мкл; 4,24 ммоль) в дихлорметане (9,42 мл) при 0°C добавляли сульфурилдихлорид (570 мкл; 7,07 ммоль) и нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Раствор разбавляли дополнительным количеством DCM и промывали 1н. HCl (1×), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлорида (601 мг; выход 97,7%).

Стадия 4: трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида.

6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (25 мг; 0,075 ммоль), 3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонилхлорид (16 мг; 0,075 ммоль) и бис((трифторметил)сульфонил)амид кальция (45 мг; 0,075 ммоль) в толуоле (190 мкл) нагревали до 100°C в течение 16 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт концентрировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-3-(метоксиметил)азетидин-1-сульфонамида (6,0 мг; выход 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.18-7.14 (t, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.69 (s, br, 1H), 5.73 (s, br, 1H), 4.16-4.02 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (d, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.95 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) составляет 514,1; 516,1 (M+H).

Пример 146



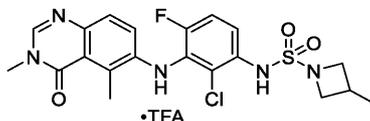
Трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-цианоазетидин-1-сульфонамида.

6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (25 мг; 0,0751 ммоль), 3-цианоазетидин-1-сульфонилхлорид (13,6 мг; 0,0751 ммоль) и бис((трифторметил)сульфонил)амид кальция (45,1 мг; 0,0751 ммоль) суспендировали в толуоле (150 мкл) в сосуде, герметизировали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством об-

ращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/H₂O, 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-цианоазетидин-1-сульфонамида (18 мг; выход 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.97 (s, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 477,1; 479,1 (M+H).

Пример 147



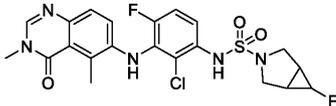
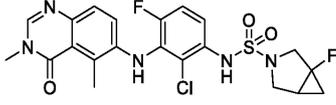
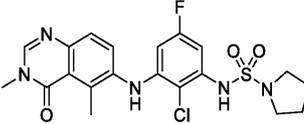
Трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метилазетидин-1-сульфонамида.

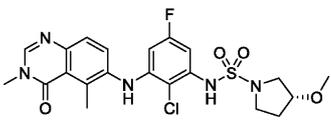
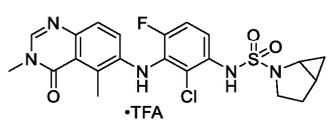
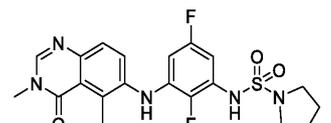
Стадия 1: получение 3-метилазетидин-1-сульфонилхлорида. Гидрохлорид 3-метилазетидина (75 мг; 0,697 ммоль) перемешивали с N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (181 мкл; 1,05 ммоль) при температуре окружающей среды в дихлорметане (1743 мкл) в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали до -10°C (лед/ацетон) и по каплям добавляли сульфурилдихлорид (141 мкл; 1,74 ммоль) в виде жидкости без примесей. Реакционную смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Раствор разбавляли дополнительным количеством DCM и промывали 1н. HCl (1×), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-метилазетидин-1-сульфонилхлорида (118 мг; выход 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

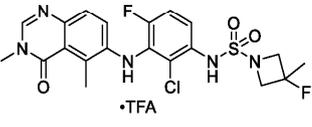
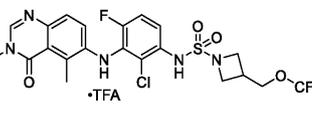
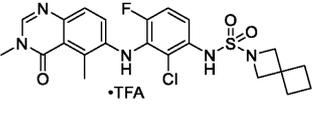
Стадия 2: трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-метилазетидин-1-сульфонамида. 6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (20 мг; 0,0601 ммоль), 3-метилазетидин-1-сульфонилхлорид (10,2 мг; 0,0601 ммоль) и бис((трифторметил)сульфонил)амид кальция (36,1 мг; 0,0601 ммоль) суспендировали в толуоле (120 мкл) в сосуде, герметизировали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/H₂O, 0,1% TFA). Требуемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением трифторацетата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-цианоазетидин-1-сульфонамида (9,4 мг; выход 33%).

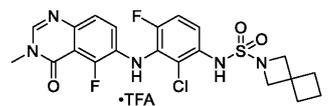
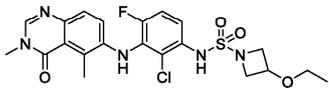
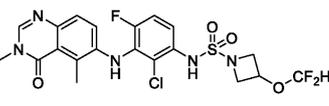
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 1H) 1.23 (d, 3H). МС (ХИАД, m/z) составляет 466,1, 468,1 (M+H).

Следующие соединения также получали в соответствии с описанными здесь способами.

№ Примера	Структура	Химическое название	¹ H ЯМР	МС (ХИАД, m/z)
148	 <p>(Неравная смесь диастереомеров)</p>	N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-6-фтор-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-3-сульфонамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7.97-7.92 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H) 7.15-6.99 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.90-4.65 (m, 1H), 4.32-4.08 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 8H), 3.47-3.29 (m, 4H), 3.02-2.92 (m, 6H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 4H)	496,1; 498,1 (M+H)
149		N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-1-фторфенил)-3-фтор-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-3-сульфонамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H), 0.78-0.68 (m, 1H)	496,1; 498,1 (M+H)
150		N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-азабцикло[3.1.0]гексан-3-сульфонамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.07-6.04 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 4H), 2.81	466,1; 468,1 (M+H)

		пирролидин-1-сульфонамид	(s, 3H), 1.93-1.89 (m, 4H)	
151		(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.16-6.07 (m, 2H), 5.34-5.15 (m, 1H), 3.84-3.48 (m, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.36-1.85 (m, 2H)	484,1; 486,1 (M+H)
152		(R)-N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-3-метокси-пирролидин-1-сульфонамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.07-6.02 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 7H), 3.28 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.15-1.92 (m, 2H)	496,1; 498,1 (M+H)
153		трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азабисцикло[3.1.0]-гексан-2-сульфонамида	(400 МГц, MeOH-d ₄) δ 9.07 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 0.69-0.65 (m, 1H), 0.39-0.34 (m, 1H)	478,1; 480,1 (M+H)
154		N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 5.72 (s,	450,1 (M+H)

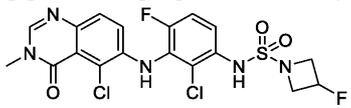
		дифторфенил)- пирролидин-1- сульфонамид	1H), 3.57 (s, 3H), 3.42- 3.38 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 4H)	
155		трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5- диметил-4-оксо- 3,4-дигидро- хиназолин-6- ил)амино)-4- фторфенил)-3- фтор-3- метилазетидин-1- сульфонамида	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.16-7.12 (t, 1H), 7.10- 7.06 (m, 1H), 6.65 (s, br, 1H), 5.67 (s, br, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.66-1.61 (d, 3H)	584,1; 586,1 (M+H)
156		трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5- диметил-4-оксо- 3,4-дигидро- хиназолин-6- ил)амино)-4- фторфенил)-3- ((трифторметокси) -метил)азетидин- 1-сульфонамида	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.16-7.11 (t, 1H), 7.09- 7.06 (m, 1H), 6.62 (s, br, 1H), 5.68 (s, br, 1H), 4.12-4.07 (m, 4H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 1H)	550,1; 552,1 (M+H)
157		трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5- диметил-4-оксо- 3,4-дигидро- хиназолин-6- ил)амино)-4- фторфенил)-2- азаспиро[3.3]- гептан-2- сульфонамида	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.15 (t, 4H), 1.87-1.80 (m, 2H)	478,1; 480,1 (M+H)

158		трифторацетат N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-азаспиро[3.3]-гептан-2-сульфонамида	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.01-7.15 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (t, 4H), 1.87-1.79 (m, 2H)	512,1; 514,1 (M+H)
159		трифторацетат N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-фтор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-2-азаспиро[3.3]-гептан-2-сульфонамида	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.15 (t, 4H), 1.87-1.79 (m, 2H)	496,1; 498,1 (M+H)
160		N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-этоксиназетидин-1-сульфонамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.21-1.18 (t, 3H)	496,1; 498,1 (M+H)
161		N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторфенил)-3-сульфонамид	(400 МГц, (CD ₃) ₂ SO) δ 9.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 6.93-6.53 (m, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.86-3.83	МС (m/z) составляет 518,0;

		(дифторметокси)-азетидин-1-сульфонамид	(m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)	520,0 (M+H)
162		N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-(трифторметокси)-азетидин-1-сульфонамид	(400 МГц, (CD ₃) ₂ SO) δ 9.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)	536,1; 538,1 (M+H)
163		трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-5-азаспиро[2.3]гексан-5-сульфонамида	(400 МГц, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.18-7.14 (t, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.65 (s, br, 1H), 5.71 (s, br, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 0.67 (s, 4H)	478,1; 480,1 (M+H)
164		трифторацетат N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-((фторметокси)-метил)азетидин-1-сульфонамида	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 1.45 (d, 2H)	514,1; 516,1 (M+H)

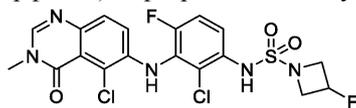
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет собой N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид, имеющий структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой N-(2-хлор-3-((5-хлор-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-сульфонамид, имеющий структуру:



3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель.

4. Способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п.4, дополнительно включающий введение субъекту биниметиниба или его фармацевтически приемлемой соли или цетуксимаба.

