(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193177 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.18

(22) Дата подачи заявки
2020.06.24

(51) Int. Cl. ***C07D 239/90*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИН-4-ОНА, ПОЛЕЗНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ BRAF-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАССТРОЙСТВ

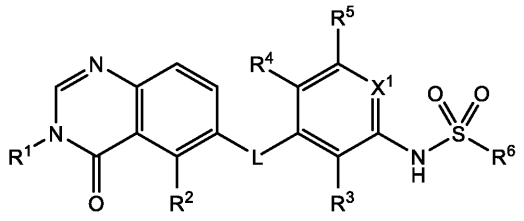
(31) **62/868,581; 63/021,410**
(32) **2019.06.28; 2020.05.07**
(33) **US**
(86) **PCT/IB2020/055992**
(87) **WO 2020/261156 2020.12.30**

(71) Заявитель:
ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

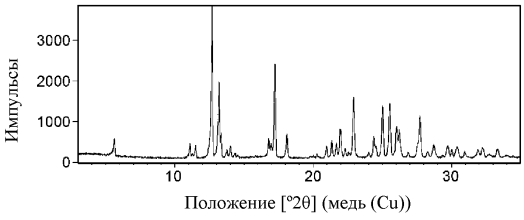
(72) Изобретатель:
Барбор Патрик Майкл, Браун Кэти Китон, Кук Адам Уэйд, Хикен Эрик Джеймс, Кан Дин Расселл, Лаирд Эллен Рут, Меткэлф Эндрю Тэрранс, Морено Дэвид Остин, Ньюхаус Брэдли Джон, Пажк Спенсер Филлип, Пригаро Брэтт Джосеф, Рэн Ли, Тарлтон Юджин (US)

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

(57) Предложены соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и полиморфы, где L, X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в данном документе, 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.



I



202193177 A1

202193177 A1

PCT/IB2020/055992

МПК:
C07D 239/90 (2006.01) ***C07D 405/04*** (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01) ***C07D 405/12*** (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01) ***C07C 271/28*** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) ***A61K 31/517*** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИН-4-ОНА, ПОЛЕЗНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ BRAF-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАССТРОЙСТВ

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к 5-замещенным хиназолинонам 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-регулирумая внеклеточными сигналами киназа (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. Было показано, что BRAF мутирует и/или сверхактивируется при распространенных типах рака человека, таких как меланома, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого и рак яичника, и их метастатические формы рака, и первичные опухоли головного мозга. Хотя некоторые ингибиторы BRAF вызывают внеклеточные экстракраниальные ответные реакции, рак все еще может развивать метастазы 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 почечноклеточной карциномой (Achrol A.S., et al., Nature Reviews (2019), 5:5, pp 1-26). Хотя это наиболее вероятные типы, которые могут делать это, любой тип 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

в себя комбинации хирургии, лучевой терапии, химиотерапии, иммунотерапии и/или таргетной терапии.

Дополнительно, BRAF 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, 1-10, 2016), которые анализировали 969 опухолей ЦНС в педиатрической популяции и взрослой популяции. 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, 1-10, 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).

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 применяются 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 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)), и информация по бевацизумабу содержит предупреждения о перфорации желудочно-кишечного тракта, осложнениях

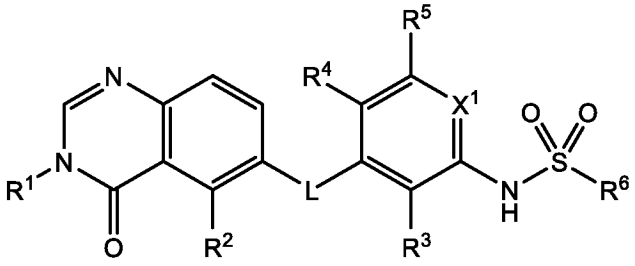
хирургического вмешательства и заживлении ран, и кровотечении. Ингибиторы киназ полезны для лечения многих периферических видов рака. Однако из-за их структурных характеристик многие ингибиторы киназ, такие как ингибиторы BRAF (например, вемурафениб и дабрафениб), являются субстратами активных транспортеров, таких как P-гликопротеины (P-gp) или белок резистентности к раку молочной железы (BCRP). Например, дабрафениб, как сообщается, имеет коэффициент эффлюкса MDR1 (ген множественной лекарственной устойчивости, кодирующий P-gp-170) 11,4, коэффициент эффлюкса BCRP 21,0, и отношение общей концентрации в головном мозге к концентрации в плазме 0,023; об отношении свободной фракции в головном мозге к концентрации в плазме не сообщалось (Mittapalli, RK, et al., J Pharmacol. Exp Ther 344:655-664, March 2013 г.), и сообщалось, что вемурафениб имеет коэффициент эффлюкса MDR1 83, коэффициент эффлюкса BCRP 495 и отношение общей концентрации в головном мозге к концентрации в плазме 0,004; об отношении свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме не сообщалось (Mittapalli, RK. et al., J Pharmacol. Exp Ther 342:33-40 (March 2012).

Учитывая, что оба 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. Кроме того, лечение опухолей ЦНС, включая опухоли ЦНС, несущие мутации BRAF, остается неудовлетворенной потребностью.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, в данном документе предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где L, X^1, R^1, R^2, R^3,

R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в данном документе. Некоторые соединения формулы I (т.е. соединения формулы II и формулы III, как определено в данном документе) демонстрируют проникание в центральную нервную систему (ЦНС) и могут быть полезны для лечения BRAF-ассоциированных опухолей ЦНС.

Также в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Также в данном документе предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

Также в данном документе предложен способ ингибирования метастазирования, ассоциированного с BRAF-ассоциированной опухолью у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

Также в данном документе предложен способ ингибирования активности киназы BRAF, *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клеток в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

Также в данном документе предложен способ ингибирования пролиферации клеток, *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клеток в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

Также в данном документе предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, или содержащая его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения в терапии.

Также в данном документе предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, или содержащая его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения в лечении опухолей.

Также в данном документе предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, или содержащая его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения в ингибировании метастазирования, ассоциированного с BRAF-ассоциированной опухолью.

Также в данном документе предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф для применения в ингибировании активности киназы BRAF.

Также в данном документе предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, или содержащая его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения в лечении BRAF-ассоциированного заболевания или расстройства (например, BRAF-ассоциированной опухоли).

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

Также в данном документе предложено применение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, как определено в данном документе, в изготовлении лекарственного средства для ингибирования метастазирования, ассоциированного с BRAF-ассоциированной опухолью.

Также в данном документе предложено применение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, как определено в данном документе, в изготовлении лекарственного средства для ингибирования активности киназы BRAF.

Также в данном документе предложено применение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или

полиморфа, как определено в данном документе, в изготовлении лекарственного средства для лечения BRAF-ассоциированного заболевания или расстройства.

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

Также в данном документе предложена фармацевтическая комбинация для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, которая содержит (а) соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, и (б) дополнительный противораковый агент, где соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и дополнительный противораковый агент приготовлены в виде отдельных композиций или дозировок для раздельного или последовательного применения для лечения BRAF-ассоциированной опухоли, где количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа и дополнительного противоракового агента вместе являются эффективными в лечении BRAF-ассоциированной опухоли. Также в данном документе предложено применение такой комбинации для использования в лечении BRAF-ассоциированной опухоли. Также в данном документе предложен(а) коммерческая упаковка или продукт, содержащая(ий) такую комбинацию в виде объединенного препарата для раздельного или последовательного применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта.

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

Также в данном документе предложен способ получения соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

Также в данном документе предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, полученное способом получения соединения, как определено в данном документе.

Если не дано иного определения, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то значение, которое обычно понятно специалисту в области, к которой относится это изобретение. В данном документе описаны способы и вещества для использования в настоящем изобретении; другие подходящие способы и вещества, известные в данной области, также могут быть использованы. Вещества, способы и примеры являются только иллюстративными и не являются ограничивающими. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, базы данных и другие источники информации, упомянутые в данном документе, во всей их полноте включены в него посредством ссылки. В случае конфликта, настоящее описание изобретения, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

Другие признаки и преимущества изобретения будут видны из нижеследующего описания, графических материалов и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 иллюстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) кристаллической формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводный Форма A, согласно одному из воплощений.

Фиг. 2 иллюстрирует профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводной Формы A, согласно одному из воплощений.

Фиг. 3 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и скана термогравиметрического (ТГ) анализа Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Фиг. 4 иллюстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) кристаллической формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводной Формы B, согласно одному из воплощений.

Фиг. 5 иллюстрирует профиль дифференциальной сканирующей калориметрии

(ДСК) кристаллической формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводной Формы B, согласно одному из воплощений.

Фиг. 6 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии и скана термогравиметрического анализа безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида согласно одному из воплощений.

Фиг. 7 иллюстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) кристаллической формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, Формы C моно-анизольного сольвата, согласно одному из воплощений.

Фиг. 8 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и скана термогравиметрического (ТГ) анализа Формы C моно-анизольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, согласно одному из воплощений.

Фиг. 9 иллюстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) кристаллической формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, Формы D геми-дихлорметанового сольвата, согласно одному из воплощений.

Фиг. 10 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии и скана термогравиметрического анализа Формы D геми-дихлорметанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, согласно одному из воплощений.

Фиг. 11 иллюстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) кристаллической формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, Формы E толуольного сольвата, согласно одному из воплощений.

Фиг. 12 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии и скана термогравиметрического анализа Формы E N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, согласно одному из воплощений.

Фиг. 13 иллюстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке

(ДРЛП) кристаллической формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, Формы F 1,4-диоксанового сольвата, согласно одному из воплощений.

Фиг. 14 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии и скана термогравиметрического анализа Формы F 1,4-диоксанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, согласно одному из воплощений.

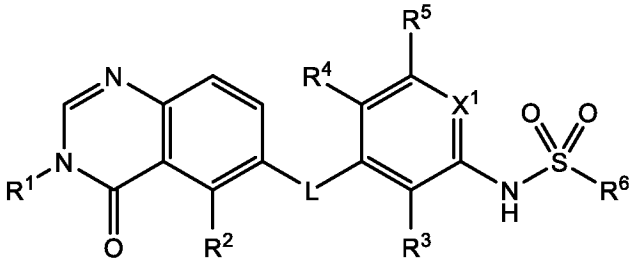
Фиг. 15 представляет собой график, показывающий общую биолюминесценцию, нормализованную к мыши, для перорального введения в течение 1-60 суток соединения Примера 82, одного или в комбинации с биниметинибом в A375-люциферазной модели интракраниальной опухоли мыши, по сравнению с носителем.

Фиг. 16 представляет собой график Каплана-Мейера для перорального введения в течение 1-60 суток соединения Примера 82, одного или в комбинации с биниметинибом в A375-люциферазной модели интракраниальной опухоли мыши, по сравнению с носителем и в течение 30 суток после введения.

Фиг. 17 иллюстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида согласно одному из воплощений.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложено соединение формулы I:



I

и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и полиморфы, где:

L представляет собой O, NH или S;

X^1 представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

R^2 представляет собой метил, $-CD_3$ или HC≡C-;

R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил;

R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, $hetAr^2$, Ar^2 или R^aR^bN-;

Cyc^1 представляет собой 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6алкила; и

R^a и R^b независимо представляют собой C1-C3алкил, или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное 1-2 галогенами.

Что касается сложных химических названий, использованных в данном документе, название группы-заместителя обычно указано перед названием группы, к которой она присоединена. Например, метоксиэтил содержит этильный каркас с заместителем метокси.

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

Термины “C1-C3алкил” и "C1-C6алкил", использованные в данном документе, относятся к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам из одного-трех или одного-шести атомов углерода соответственно. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, 2-метил-2-пропил,

пентил, неопентил и гексил.

Термин "С1-С6фторалкил", использованный в данном документе, относится к С1-С6алкильному радикалу, как определено в данном документе, где от одного до трех атомов водорода заменены одним-тремя атомами фтора соответственно. Примеры включают, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил.

Термин "С1-С6дейтероалкил", использованный в данном документе, относится к С1-С6алкильному радикалу, как определено в данном документе, который замещен одним-шестью атомами дейтерия. Пример включает, но без ограничения, $-CD_3$.

Термины "С1-С3алкокси" и “С1-С6алкокси”, использованные в данном документе, относятся к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам алкокси из одного-трех или одного-шести атомов углерода соответственно, где радикал находится на атоме кислорода. Примеры групп алкокси включают метокси, этокси, пропокси и изопропокси.

Термины "(С1-С3алкокси)С1-С6алкил" и "(С1-С6алкокси)С1-С6алкил", использованные в данном документе, относятся к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам из одного-шести атомов углерода, где один из атомов углерода замещен группой С1-С3алкокси или группой С1-С6алкокси соответственно, как определено в данном документе. Примеры включают метоксиметил (CH_3OCH_2-) и метоксиэтил ($CH_3OCH_2CH_2$-).

Термин "С3-С6циклоалкил", использованный в данном документе, относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу или циклогексилу.

Термин "(Cyc^1)С1-С6алкил", использованный в данном документе, относится к С1-С6алкильному радикалу, как определено в данном документе, где один из атомов углерода замещен группой Cyc^1, как определено в данном документе. Примером является циклопропилметил.

Термин “5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо”, когда он относится к кольцу, образованному R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо”, относится к гетероциклическому кольцу, имеющему один кольцевой атом азота.

Термин “Boc”, использованный в данном документе, относится к *трет*-бутилоксикарбонильной группе, т.е. $(CH_3)_3COC(=O)$-.

Везде в описании изобретения следует иметь в виду, что количество и природа

возможных групп-заместителей будут ограничены в той мере, в какой такие замещения имеют химический смысл.

Термин "соединение" в данном документе охватывает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Соединения в данном документе, идентифицированные названием или структурой в виде одной конкретной таутомерной формы, включают в себя другие таутомерные формы, если конкретно не указано иное.

Термин "таутомер", использованный в данном документе, относится к соединениям, чьи структуры различаются расположением атомов, но которые существуют в легком и быстром равновесии, и следует понимать, что соединения, предложенные в данном документе, могут быть изображены в виде разных таутомеров, и когда соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы входят в объем изобретения, и название соединения не исключает какого-либо таутомера.

Будет понятно, что некоторые соединения, предложенные в данном документе, могут содержать один или более центров асимметрии и, следовательно, могут быть получены и выделены в виде смеси изомеров, такой как рацемическая смесь, или в энантиомерно чистой форме.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N.

В одном из воплощений формулы I L представляет собой NH.

В одном из воплощений формулы I L представляет собой O.

В одном из воплощений формулы I L представляет собой S.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой C1-C6алкил. Не ограничивающие примеры включают метил, этил и изопропил.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой C1-C6дейтероалкил. Не ограничивающий пример включает $-CD_3$.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой C1-C6фторалкил. Не ограничивающий пример включает 2,2,2-трифторэтил.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой C3-C6циклоалкил. Не ограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил и циклопентил.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой (C3-C6циклоалкил)CH_2-. Не ограничивающий пример включает циклопропилметил.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-. Не ограничивающий пример включает метоксиэтил.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой Ar^1. В одном из воплощений Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и С1-С3алкила. Не ограничивающим примером Ar^1 является фенил.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой Ar^1CH_2-. В одном из воплощений часть Ar^1 возможно замещена 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и С1-С3алкила. Не ограничивающим примером Ar^1CH_2- является бензил.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой $hetAr^1$. В одном из воплощений $hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и С1-С3алкила. В одном из воплощений $hetAr^1$ является незамещенным. Не ограничивающим примером является пиридил.

В одном из воплощений формулы I R^1 представляет собой $hetCyc^1$. Не ограничивающий пример включает тетрагидрофуранил.

В одном из воплощений формулы I R^2 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы I R^2 представляет собой $-CD_3$.

В одном из воплощений формулы I R^2 представляет собой HC≡C-.

В одном из воплощений формулы I R^3 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы I R^3 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы I R^3 представляет собой CN.

В одном из воплощений формулы I R^3 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы I R^4 представляет собой H.

В одном из воплощений формулы I R^4 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы I R^4 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы I R^5 представляет собой H.

В одном из воплощений формулы I R^5 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы I R^5 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы I R^5 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой С1-С6алкил. Не ограничивающие примеры включают этил, пропил, 2-метилпропил и 1-метилпропил.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой С1-С6фторалкил. Не ограничивающий пример включает 3-фторпропил.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой (Cyc^1)С1-С6алкил-. Не ограничивающий пример включает циклопропилметил.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-. Не ограничивающий пример включает 2-метоксиэтил.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой $hetAr^2$. В одном из воплощений $hetAr^2$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила. В одном из воплощений $hetAr^2$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из N и O, и возможно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила. В одном из воплощений $hetAr^2$ представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1 кольцевой гетероатом, выбранный из N и O. Не ограничивающие примеры включают пиридил и фуранил.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой Ar^2. В одном из воплощений Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6алкила. В одном из воплощений Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-2 галогенами. В одном из воплощений Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-2 атомами фтора. Не ограничивающие примеры включают фенил и 2,4-дифторфенил.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой R^aR^bN-.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b независимо представляют собой C1-C3алкил. Не ограничивающим примером является *N*-этил-*N*-метиламино.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное 1-2 атомами галогенов. В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное 1-2 атомами галогенов. В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенный 1-2 атомами фтора. В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное

фтором. Не ограничивающим примером является 3-фторпирролидинил.

В одном из воплощений формулы I R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, hetAr^2 Ar^2.

В одном из воплощений X^1 представляет собой CH, и L представляет собой NH.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, и L представляет собой O.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, и L представляет собой S.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, и L представляет собой NH.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, и L представляет собой O.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, и L представляет собой S.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, и R^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил, R^4 представляет собой H, F или Cl, R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой H, F или Cl, R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой H, F или Cl, R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой H, F или Cl, R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет

собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, F или Cl, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, F или Cl, R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, F или Cl, R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6дейтероалкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой CN, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой CN, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой CN, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет

собой NH, R^2 представляет собой HC≡C-, R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил, R^4 представляет собой H, F или Cl, R^5 представляет собой H, F, Cl или метил, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой HC≡C-, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой HC≡C-, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, R^2 представляет собой HC≡C-, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, и R^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил или (Cyc^1)C1-C6алкил-, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил или (Cyc^1)C1-C6алкил-, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F или Cl, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F или Cl, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил,

или (Cyc^1)C1-C6алкил-, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой NH, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F или Cl, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, или (Cyc^1)C1-C6алкил-, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, и R^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой CN, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет

собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой CN, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, R^1 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой CN, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, и R^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой H или F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой F, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой F, R^6 представляет собой C1-C6алкил или фторC1-C6алкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой N, L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой F, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой F, R^6 представляет собой C1-C6алкил или фторC1-C6алкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой S, R^2 представляет собой метил, и R^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для

формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой S, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, и R^1 и R^6 такие, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой S, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 такой, как определено для формулы I.

В одном из воплощений формулы I X^1 представляет собой CH, L представляет собой S, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой C1-C6алкил, и R^1 представляет собой C1-C6алкил.

Любое из вышеупомянутых воплощений формулы I может быть объединено с любым другим.

Соединения формулы I включают в себя их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения формулы I также включают в себя другие соли таких соединений, которые необязательно являются фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть полезны в качестве промежуточных соединений для получения и/или очистки соединений формулы I, и/или для разделения энантиомеров соединений формулы I.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к обычной соли присоединения кислоты или основания, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства соединения формулы (I), и которая может быть образована с подходящими нетоксичными органическими или неорганическими кислотами или органическими или неорганическими основаниями. Примеры солей присоединения кислоты включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как, но без ограничения, соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и перхлорная кислота, и полученные из различных органических кислот, таких как, но без ограничения, уксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, гликолевая кислота, фенилуксусная кислота, салициловая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, олеиновая кислота, памовая кислота, пальмитиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, оксалиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная

кислота, молочная кислота, глутаминовая кислота, фумаровая кислота и т.п. Примерами солей присоединения основания являются соли, полученные из гидроксидов аммония, калия, натрия и четвертичных аммониевых гидроксидов, таких как тетраметиламмония гидроксид. Эти соли часто демонстрируют более предпочтительные свойства растворимости, чем соединения, используемые для их получения, и, следовательно, являются более подходящими для использования в приготовлении различных фармацевтических композиций. В одном из воплощений фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I включают соли присоединения кислоты, такие как трифторацетатные соли.

Следует также понимать, что соединения формулы I, формулы II и формулы III или их соли могут быть выделены в форме сольватов, и, соответственно, что любой такой сольват входит в объем настоящего изобретения.

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 II и формулы III и их фармацевтически приемлемые соли и полиморфы могут существовать в несольватированной форме, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как анизол, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, вода и т.п.

Соединения формулы I, формулы II и формулы III могут существовать в различных геометрических изомерных формах. Кроме того, некоторые соединения формулы I, формулы II и формулы III могут содержать один или более асимметрических центров и поэтому могут существовать в стереоизомерных и диастереомерных формах. Термин “стереоизомер” обозначает соединение, которое имеет идентичную молекулярную связность и кратность связей, но отличающейся 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 из воплощений по существу чистые энантиомеры содержат вплоть до 5% масс. соответствующего противоположного энантиомера. В одном из воплощений по существу чистые энантиомеры содержат вплоть до 2% масс. соответствующего противоположного энантиомера. В одном из воплощений по существу чистые энантиомеры содержат вплоть до 1% масс. соответствующего противоположного энантиомера.

Оптические изомеры могут быть получены в результате разделения рацемических смесей известными методами, например в результате использования оптически активной кислоты или оптически активного основания с образованием диастереоизомерной соли или в результате 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 основе их физических и/или химических различий методами, известными специалистам в данной области, такими как хроматография или фракционная кристаллизация. Далее оптически активные основания или кислоты высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Различные методы 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 рутинно могут быть выбраны по желанию. Если это целесообразно, ферментативные разделения, проводимые с дериватизацией, также могут быть использованы. Оптически активные соединения формулы II и формулы III могут быть получены также с использованием оптически активных исходных веществ посредством хирального синтеза в реакционных условиях без рацемизации.

В одном из воплощений соединения формулы I включают в себя соединения Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и полиморфы (например, соединения Примеров 81-86). В одном из воплощений соединения Примеров 1-80 находятся в форме свободного основания. В одном из воплощений соединения Примеров 1-80 находятся в форме солей присоединения кислоты. В одном из воплощений одно или более соединений Примеров 1-80 представляют собой трифторацетатные соли.

Термин "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что соединение, или его соль, или содержащая его композиция совместимо(а) химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, составляющими композицию, и/или с субъектом, которого лечат им.

Соединения, предложенные в данном документе, могут также содержать в неприродных пропорциях атомные изотопы на одном или более атомах, которые составляют такие соединения. То есть, атом, особенно когда он упоминается по

отношению к соединению согласно формуле I, формуле II и формуле III, 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, подразумевается, что он относится к ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H или их смесям; когда упоминается углерод, подразумевается, что он относится к ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C или их смесям; когда упоминается азот, подразумевается, что он относится к ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N или их смесям; когда упоминается кислород, подразумевается, что он относится к ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O или их смесям; и когда упоминается фтор, подразумевается, что он относится к ^{18}F, ^{19}F или их смесям. Как отмечено выше, соединения, предложенные в данном документе, следовательно, также содержат соединения с одним или более изотопами одного или более атомов и их смесями, включая радиоактивные соединения, где один или более нерадиоактивных атомов заменены одним из его радиоактивных обогащенных изотопов. Радиомеченые соединения полезны в качестве терапевтических агентов, например противораковых терапевтических агентов, исследовательских реагентов, например реагентов для анализов, и диагностических агентов, например *in vivo* визуализирующих агентов. Все изотопные варианты соединений, предложенных в данном документе, являются ли они радиоактивными или нет, охвачены объемом настоящего изобретения.

Соединения формулы I, формулы II и формулы III могут существовать в различных полиморфных формах. Термины "полиморф", "полиморфная форма" и "кристаллическая форма" относятся к различным кристаллическим формам одного единственного соединения. То есть, полиморфы представляют собой различающиеся твердые вещества, имеющие одинаковую молекулярную формулу, при этом каждый полиморф может иметь особые физические свойства твердотельного состояния. Следовательно, единственное соединение может порождать множество полиморфных форм, где каждая форма обладает разными и отчетливыми физическими свойствами твердотельного состояния, такими как разные профили растворимости, скорости растворения, температуры плавления, сыпучесть и/или разные пики дифракции рентгеновских лучей. Различия в физических свойствах могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость и плотность (что может быть важно в приготовлении в виде препарата и в производстве продукта) и скорость растворения (которая может быть важным фактором биодоступности). Методы определения характеристик полиморфных форм включают, но без ограничения, дифрактометрию рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП),

дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), дифрактометрию рентгеновских лучей на монокристалле (ДРЛ), вибрационную спектроскопию, например инфракрасную (ИК) и рамановскую спектроскопию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) твердого тела и раствора, оптическую микроскопию, высокотемпературную оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ), электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размеров частиц (АРЧ), анализ площади поверхности, измерения растворимости, измерения растворения, элементный анализ и анализ Карла-Фишера.

В одном из воплощений предложены кристаллические формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида или его сольватов.

В одном из воплощений одна или более кристаллических форм N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, раскрытых в данном документе, являются безводными.

В одном из воплощений одна или более кристаллических форм N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, раскрытого в данном документе, может быть выделена в виде сольвата. В одном из воплощений кристаллическая форма выделена в виде сольвата с анизолом, например моно-анизольного сольвата. В одном из воплощений кристаллическая форма выделена в виде сольвата с дихлорметаном, например геми-дихлорметанового сольвата. В одном из воплощений кристаллическая форма выделена в виде толуольного сольвата. В одном из воплощений кристаллическая форма выделена в виде 1,4-диоксанового сольвата.

В одном из воплощений предложены кристаллические формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, выбранные из безводной Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, Формы C моно-анизольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, Формы D геми-дихлорметанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, Формы E толуольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-

диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида и Формы F 1,4-диоксанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

В некоторых воплощениях кристаллические формы могут быть охарактеризованы их картинами дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП). Анализ ДРЛП проводили на PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканируя образцы от 3 до 35°2θ. Вещество осторожно измельчали, чтобы разрушить все агломераты, и наносили на многолуночный планшет с полимерной пленкой Mylar для поддерживания образца. Многолуночный планшет затем помещали в дифрактометр и анализировали с использованием CuK-излучения ($CuK_{\bar{\alpha}}$ = 1,5418 λ), работая в режиме пропускания (шаг 0,0130°2θ, время шага 18,87 с) и используя установки генератора 40 кВ/40 мА. Данные визуализировали и получали изображения с использованием приложения для настольного компьютера HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017). Таблицы, приведенные ниже, содержат следующие данные приближенного анализа: 2θ, измеренный в градусах ± 0,2 градуса; d, измеренный в ангстремах ± 0,2 ангстрема; и относительная интенсивность с использованием высоты пика для количественного определения % высоты (H%) в импульсах на секунду.

Следует иметь в виду, что значения 2-тета на картинах дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида могут незначительно варьироваться от одного прибора к другому, а также в зависимости от изменений в пробоподготовке и от партии к партии, и поэтому указанные значения не должны толковаться как абсолютные. Следует также понимать, что относительные интенсивности пиков могут варьироваться в зависимости от эффектов ориентации, так что интенсивности, показанные на кривых ДРЛП, включенных в настоящий документ, являются иллюстративными и не предназначены для использования для абсолютного сравнения. Соответственно, следует понимать, что фраза "по существу та же картина ДРЛП, которая показана на ФИГ. 1" означает, что в целях сравнения присутствуют по меньшей мере 90% пиков, показанных на ФИГ.1. Следует понимать, что относительные положения пиков могут колебаться в переделах ± 0,2 градуса от положений пиков, показанных на ФИГ. 1. Следует также понимать, что в целях сравнения некоторое отклонение интенсивностей пиков от интенсивностей пиков, показанных на ФИГ. 1, допустима. То же самое применимо к описаниям ФИГ. 4, 7, 9, 11 и 13.

В некоторых воплощениях кристаллические формы могут быть

охарактеризованы их сканами ДСК. Значения температурного перехода измеряли посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (“ДСК”). Приблизительно 1-5 мг вещества отвешивали в алюминиевую кювету для ДСК и закрывали негерметично алюминиевой крышечкой. Кювету с образцом загружали в дифференциальный сканирующий калориметр TA Instruments Discovery DSC 2500, оснащенный охлаждающим устройством RC90. Образец и эталон нагревали до различных температур при скорости сканирования 10°C/мин, и отслеживали результирующий тепловой поток. Образец снова охлаждали до 20°C и затем снова нагревали при 10°C/мин. Азот использовали в качестве продувочного газа при скорости потока 50 $см^3$/мин.

В некоторых воплощениях кристаллические формы могут быть охарактеризованы термогравиметрическими сканами (ТГ)/сканами дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). ТГ/ДСК анализ проводили с использованием Приблизительно 5-10 мг вещества добавляли в предварительно тарированную алюминиевую кювету и загружали в TA Instruments Discovery SDT 650 Auto-Simultaneous DSC и выдерживали при комнатной температуре. Образец затем нагревали при скорости 10°C/мин от 30°C до 400°C, и в это время регистрировали изменение массы образца наряду с тепловым потоком (ДСК). Азот использовали в качестве продувочного газа при скорости потока 300 $см^3$/мин.

Безводная Форма A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

В одном из воплощений предложена кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида безводная Форма A.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма A, может быть охарактеризована ее картиной ДРЛП, как проиллюстрировано на ФИГ. 1.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма A, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 20 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), которые перечислены в Таблице 3.

Таблица 3. Пики ДРЛП кристаллической безводной Формы А

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	10,4	29,0
2	10,8	31,7
3	12,4	100
4	12,7	52,8
5	14,2	64,3
6	14,5	58,0
7	15,1	39,1
8	15,9	36,7
9	16,3	67,9
10	17,4	43,4
11	20,2	39,9
12	20,5	71,4
13	20,9	29,1
14	21,3	72,7
15	22,6	32,3
16	23,6	29,2
17	24,3	30,0
18	24,6	33,0
19	25,0	49,6
20	25,4	36,5

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма А, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), перечисленными в Таблице 3.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма А, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 5 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), перечисленными в Таблице 3.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

безводная Форма А, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые указаны в Таблице 3А.

Таблица 3А. Пики ДРЛП кристаллической безводной Формы А

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	10,4	29,0
2	10,8	31,7
3	12,4	100
5	14,2	64,3
6	14,5	58,0
9	16,3	67,9
12	20,5	71,4
16	23,6	29,2

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма А, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 5 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 3В.

Таблица 3В. Пики ДРЛП кристаллической безводной Формы А

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
3	12,4	100
5	14,2	64,3
9	16,3	67,9
12	20,5	71,4
14	21,3	72,7

В некоторых воплощениях кристаллическая безводная Форма А N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида имеет термограмму ДСК, которая показана на ФИГ. 2, имеющую начальную температуру плавления 162,65 и максимальную температуру плавления 164,39°С.

В некоторых воплощениях кристаллическая безводная Форма А N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида имеет профиль ТГ/ДСК, который показан на ФИГ. 3.

Безводная Форма B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

В одном из воплощений предложена кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида безводная Форма B.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма B, может быть охарактеризована ее картиной ДРЛП, которая проиллюстрирована на ФИГ. 4.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма B, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 20 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 4.

Таблица 4. Пики ДРЛП кристаллической безводной Формы B

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	5,6	10,7
2	11,1	9,6
3	12,7	100
4	13,2	50,7
5	13,4	15,9
6	16,8	12,9
7	17,0	9,6
8	17,2	63,7
9	18,1	15,8
10	21,3	11,3
11	21,7	9,8
12	21,9	17,4
13	22,9	40,6
14	24,4	14,7
15	25,0	35,0
16	25,5	36,1
17	26,0	19,9
18	26,2	19,2

19	27,7	26,3
20	27,8	25,9

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма B, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 4.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма B, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 5 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 4.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма B, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 4A.

Таблица 4A. Пики ДРЛП кристаллической безводной Формы B

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
3	12,7	100
4	13,2	50,7
8	17,2	63,7
13	22,9	40,6
15	25,0	35,0
16	25,5	36,1
19	27,7	26,3
20	27,8	25,9

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма B, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 6 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 4B.

Таблица 4B. Пики ДРЛП кристаллической безводной Формы B

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	5,6	10,7

2	11,1	9,6
4	13,2	50,7
5	13,4	15,9
8	17,2	63,7
19	27,7	26,3

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма B, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 5 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 4C.

Таблица 4C. Пики ДРЛП кристаллической безводной Формы B

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
8	17,2	63,7
13	22,9	40,6
16	25,5	36,1
18	26,2	19,2
19	27,7	26,3

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, безводная Форма B, имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 3 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 4D.

Таблица 4D. Пики ДРЛП кристаллической безводной Формы B

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
8	17,2	63,7
13	22,9	40,6
16	25,5	36,1

В некоторых воплощениях кристаллическая безводная Форма B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида имеет термограмму ДСК, которая показана на ФИГ. 5, имеющую начальную температуру плавления 148,8°C и максимальную температуру плавления 151,39°C.

В некоторых воплощениях кристаллическая безводная Форма B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида имеет профиль ТГ/ДСК, который показан на ФИГ. 6.

Форма C моно-анизольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

В одном из воплощений предложена кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида моно-анизольного сольвата Форма C.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида моно-анизольного сольвата Форма C может быть охарактеризована ее картиной ДРЛП, которая проиллюстрирована на ФИГ. 7.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида моно-анизольного сольвата Форма C имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 20 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 5.

Таблица 5. Пики ДРЛП кристаллической Формы C моно-анизольного сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	7,9	50,5
2	9,8	14,6
3	10,6	19,8
4	12,3	67,4
5	13,6	39,5
6	14,1	28,6
7	15,0	100
8	15,8	67,3
9	16,3	28,3
10	18,4	21,8
11	18,6	61,9
12	19,7	13,6
13	21,4	31,8
14	22,8	41,7
15	23,8	69,2

16	24,8	17,8
17	26,0	26,7
18	26,6	14,7
19	26,9	21,4
20	30,7	18,1

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида моно-анизольного сольвата Форма C имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 5.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида моно-анизольного сольвата Форма C имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 5 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 5.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида моно-анизольного сольвата Форма C имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 5A.

Таблица 5A. Пики ДРЛП кристаллической Формы C моно-анизольного сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	7,9	50,5
4	12,3	67,4
5	13,6	39,5
7	15,0	100
8	15,8	67,3
11	18,6	61,9
14	22,8	41,7
15	23,8	69,2

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида моно-анизольного сольвата Форма C имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 6 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 5B.

Таблица 5B. Пики ДРЛП кристаллической Формы C моно-анизольного сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	7,9	50,5
4	12,3	67,4
7	15,00	100
8	15,8	67,3
11	18,6	61,9
15	23,8	69,2

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида моно-анизольного сольвата Форма C имеет профиль ТГ/ДСК, который показан на ФИГ. 8.

Форма D геми-дихлорметанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

В одном из воплощений предложена кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид геми-дихлорметанового сольвата Форма D.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида геми-дихлорметанового сольвата Форма D может быть охарактеризована ее картиной ДРЛП, которая проиллюстрирована на ФИГ. 9.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида геми-дихлорметанового сольвата Форма D имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 20 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 6.

Таблица 6. Пики ДРЛП кристаллической Формы D геми-дихлорметанового сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	9,0	29,9
2	9,7	76,9
3	12,3	14,1
4	15,7	44,5

5	16,0	100
6	16,3	29,4
7	19,6	21,1
8	20,00	57,6
9	21,2	52,8
10	21,6	27,8
11	22,4	14,8
12	23,3	48,1
13	23,9	37,9
14	24,2	14,9
15	24,5	31,9
16	24,7	12,3
17	26,1	14,9
18	27,8	25,5
19	28,6	29,6
20	30,0	25,5

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида геми-дихлорметанового сольвата Форма D имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 6.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида геми-дихлорметанового сольвата Форма D имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 5 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 6.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида геми-дихлорметанового сольвата Форма D имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 6А.

Таблица 6А. Пики ДРЛП кристаллической Формы D геми-дихлорметанового сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
2	9,7	76,9

4	15,7	44,5
5	16,0	100
8	20,	57,6
9	21,2	52,8
12	23,3	48,1
13	23,9	37,9
15	24,5	31,9

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида геми-дихлорметанового сольвата Форма D имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 6 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 6B.

Таблица 6B. Пики ДРЛП кристаллической Формы D геми-дихлорметанового сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
2	9,7	76,9
4	15,7	44,5
5	16,0	100
8	20,0	57,6
9	21,2	52,8
12	23,3	48,1

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида геми-дихлорметанового сольвата Форма D имеет профиль ТГ/ДСК, который показан на ФИГ. 10.

Форма E толуольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

В одном из воплощений предложена кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида толуольного сольвата Форма E.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

толуольного сольвата Форма E может быть охарактеризована ее картиной ДРЛП, которая проиллюстрирована на ФИГ. 11.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида толуольного сольвата Форма E имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 20 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 7.

Таблица 7. Пики ДРЛП кристаллической Формы E толуольного сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	7,9	52,6
2	9,4	29,0
3	11,8	40,0
4	12,8	78,1
5	13,2	24,7
6	13,9	41,0
7	14,7	27,4
8	15,8	30,5
9	16,0	100
10	17,0	76,2
11	18,6	88,3
12	20,3	25,6
13	20,7	22,6
14	21,9	27,4
15	23,4	39,9
16	23,7	62
17	24,3	90,9
18	25,5	86,0
19	26,0	32,5
20	26,8	30,7

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида толуольного сольвата Форма E имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 7.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида толуольного сольвата Форма E имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 5 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 7.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида толуольного сольвата Форма E имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристических пиков (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 7A.

Таблица 7A. Пики ДРЛП кристаллической Формы E толуольного сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	7,9	52,6
4	12,8	78,1
9	16,0	100
10	17,1	76,2
11	18,6	88,3
16	23,7	62
17	24,3	90,9
18	25,5	86,0

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида толуольного сольвата Форма E имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 6 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 7B.

Таблица 7B. Пики ДРЛП кристаллической Формы E толуольного сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
4	12,8	78,1
9	16,0	100
10	17,1	76,2
11	18,6	88,3
17	24,3	90,9
18	25,5	86,0

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-

оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида толуольного сольвата Форма E имеет профиль ТГ/ДСК, который показан на ФИГ. 12.

Форма F 1,4-диоксанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

В одном из воплощений предложена кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид 1,4-диоксанового сольвата Форма F.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида 1,4-диоксанового сольвата Форма F может быть охарактеризована ее картиной ДРЛП, которая проиллюстрирована на ФИГ. 13.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида 1,4-диоксанового сольвата Форма F имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 20 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 8.

Таблица 8. Пики ДРЛП кристаллической Формы F 1,4-диоксанового сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	9,5	23,2
2	9,6	11,4
3	10,2	15,5
4	15,8	4,0
5	16,4	7,3
6	16,7	5,2
7	18,3	5,3
8	20,4	34,9
9	20,7	25,7
10	21,6	34,4
11	21,9	5,9
12	23,2	4,5
13	23,6	3,8
14	23,8	100
15	24,7	12,7
16	25,7	10,5

17	26,6	3,8
18	27,8	4,2
19	29,4	4,4
20	31,0	4,0

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида 1,4-диоксанового сольвата Форма F имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 8.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида 1,4-диоксанового сольвата Форма F имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 5 характеристическими пиками (2θ градусы ± 0,2), указанными в Таблице 8.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида 1,4-диоксанового сольвата Форма F имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 8 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 8A.

Таблица 8A. Пики ДРЛП кристаллической Формы F 1,4-диоксанового сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	9,5	23,2
2	9,6	11,4
3	10,2	15,5
8	20,4	34,9
9	20,7	25,7
10	21,6	34,4
14	23,8	100
15	24,7	12,7

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида 1,4-диоксанового сольвата Форма F имеет картину ДРЛП с по меньшей мере 6 характеристическими пиками (2θ градусов ± 0,2), которые перечислены в Таблице 8B.

Таблица 8B. Пики ДРЛП кристаллической Формы F 1,4-диоксанового сольвата

Пик №	Положение [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	9,5	23,2
3	10,2	15,5
8	20,4	34,9
9	20,7	25,7
10	21,6	34,4
14	23,8	100

В некоторых воплощениях кристаллическая форма N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида 1,4-диоксанового сольвата Форма F имеет профиль ТГ/ДСК, который показан на ФИГ. 14.

В иллюстративных целях на Схемах 1-15 показаны общие способы получения соединений, предложенных в данном документе, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание индивидуальных реакционных стадий смотрите в разделе Примеры, приведенном ниже. Специалисты в данной области техники поймут, что другие пути синтеза могут быть использованы для синтеза изобретательских соединений. 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 раскрытия с использованием стандартной химии, общеизвестной специалистам в данной области.

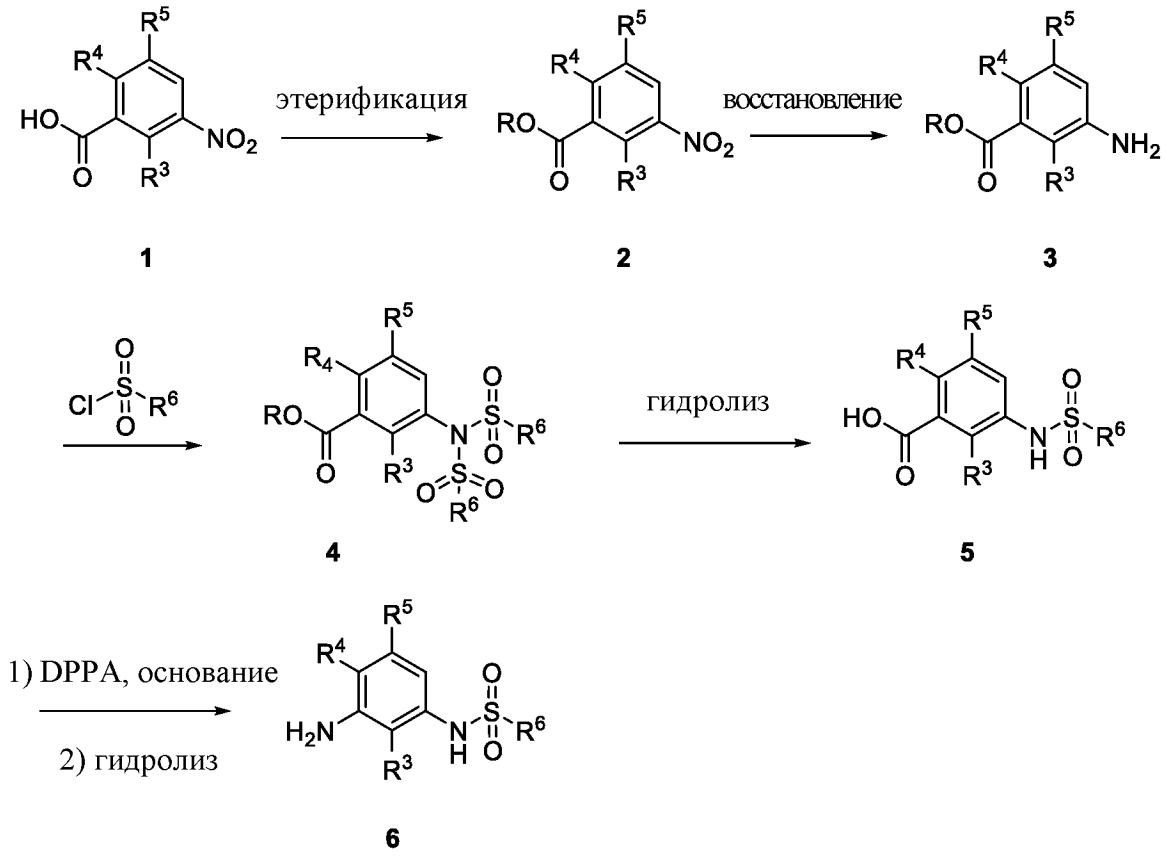
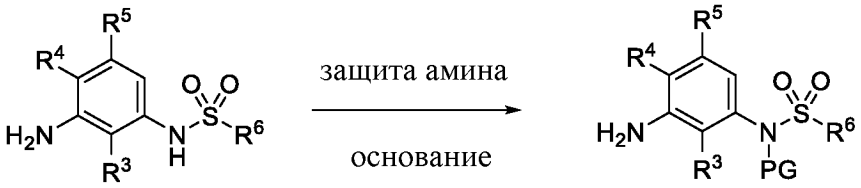


Схема 1

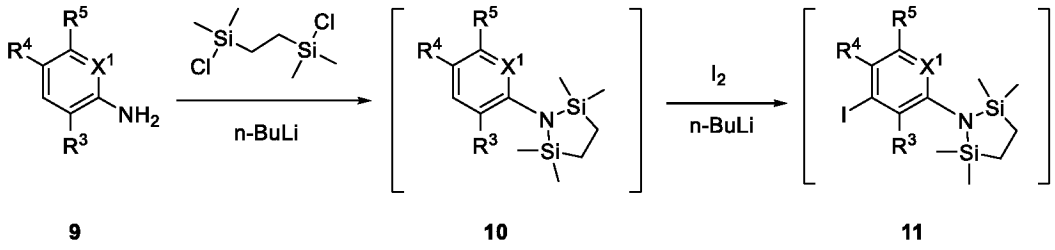
На Схеме 1 показан общий способ получения промежуточного соединения 6, которое полезно для получения соединений формулы I, где R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, X^1 представляет собой CH, и L представляет собой NH. Бензойная кислота 1 (где R^3, R^4 и R^5 такие, как определено для формулы I) может быть этерифицирована с получением соединения 2 (где R представляет собой алкил), например путем обработки триметилсилилдиазометаном в MeOH или в условиях этерификации Фишера, таких как обработка триметилсилилхлоридом в MeOH. Нитрогруппа промежуточного соединения 2 может быть восстановлена до аминогруппы в стандартных условиях, таких как обработка Pd/C и H_2, с получением соединения 3. Соединение 3 может быть обработано сульфонилхлоридным реагентом, имеющим формулу R^6SO_2Cl, где R^6 такой, как определено для формулы I, в присутствии основания, такого как as NEt_3, в органическом растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения 4. Соединение 4 может быть гидролизовано в щелочных условиях, таких как водный NaOH, в подходящей системе растворителей, такой как THF и/или MeOH, с получением соединения 5. Соединение 5 может быть обработано DPPA (дифенилфосфоновый азид) и основанием, таким как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как THF, с последующим гидролизом с получением соединения 6.



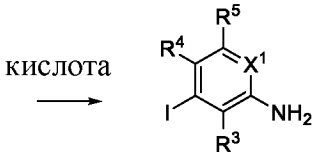
6 7

Схема 2

На Схеме 2 показана методика получения соединения 7, которое полезно для получения соединений формулы I, где R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как для формулы I, X^1 представляет собой CH, и L представляет собой NH. Соединение 6, полученное согласно Схеме 1, может быть обработано реагентом, защищающим амин (например, 2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом или *пара*-метоксибензилбромидом), в присутствии основания (например, гидрида натрия) с получением соединения 7, где PG представляет собой защитную группу амина (PG) (например, триметилсилилэтоксиметил или *пара*-метоксибензил).



9 10 11



12

Схема 3

На Схеме 3 изображен синтез промежуточного соединения 12, которое полезно для получения соединения формулы I, где R^3, R^4 и R^5 такие, как определено для формулы I, и X^1 представляет собой CH или N. Соединение 9 (где X^1, R^3, R^4 и R^5 такие, 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, при низких температурах, например -78°C, с образованием 1-аза-2,5-дисилациклопентанового соединения 10. Соединение 10 может быть подвергнуто взаимодействию с йодом в присутствии,

например, *н*-бутиллития или сравнимого агента, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 11. Соединение 11 может быть лишено защиты путем проведения реакции с кислотой, такой как HCl, в подходящем растворителе с получением соединения 12.

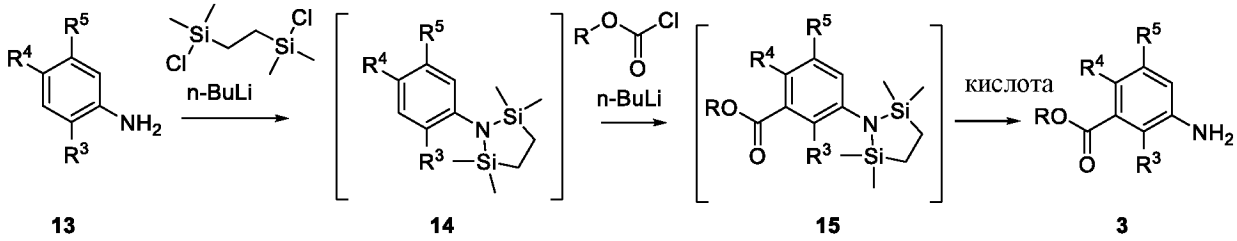
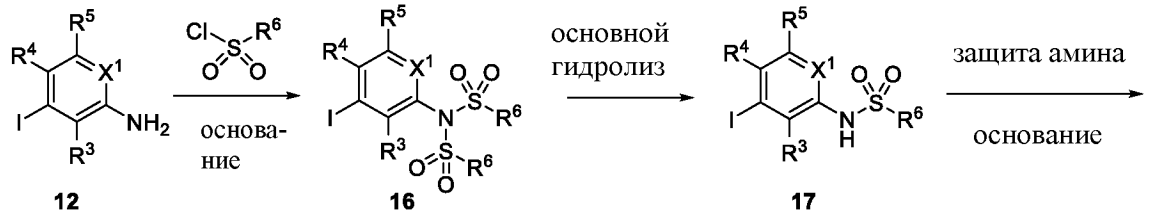


Схема 4

На Схеме 4 изображен альтернативный синтез соединения 3, где X^1 представляет собой CH, и где R^3, R^4 и R^5 такие, как определено для формулы I. Соединение 13 (где R^3, R^4 и R^5 такие, 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, при низких температурах, например при -78°C, с получением соединения 14. Соединение 14 может быть подвергнуто взаимодействию с карбамоилхлоридом, RO(C=O)Cl, где R представляет собой низший алкил, такой как метил или этил, или бензильную группу, в присутствии, например, *н*-бутиллития, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением соединения 15. Соединение 15 может быть лишено защиты путем проведения реакции с кислотой, такой как HCl, в подходящем растворителе, с получением соединения 3.



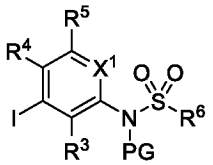


Схема 5

На Схеме 5 изображен синтез промежуточного соединения 18, где R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, и X^1 представляет собой CH или N. Соединение 12

(полученное согласно Схеме 4) может быть подвергнуто взаимодействию с сульфонилхлоридом, имеющим формулу R^6SO_2Cl, где R^6 такой, как определено для формулы I, в присутствии основания, такого как NEt_3, в органическом растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения 16. Соединение 16 может быть гидролизовано, например в щелочных условиях, таких как водный NaOH, в подходящей системе растворителей, такой как THF и/или MeOH, с получением соединения 17. Соединение 17 может быть подвергнуто взаимодействию с реагентом, защищающим аминогруппу, например (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (SEM-Cl), в стандартных условиях (например, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как DMF) с получением соединения 18, где PG представляет собой защитную группу амина (например, группу SEM).

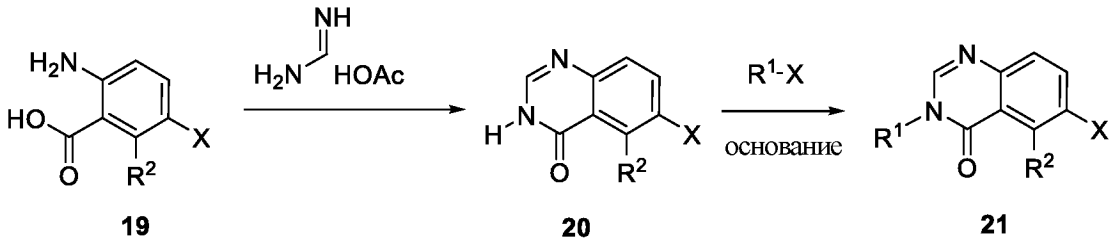


Схема 6

На Схеме 6 изображен синтез промежуточного соединения 21, где X представляет собой галоген, который полезен для получения соединения формулы I, где R^1 и R^2 такие, как определено для формулы I, и X^1 представляет собой CH. Соединение 19 может быть подвергнуто реакции циклизации с использованием ацетата формамидина в органическом растворителе, таком как EtOH, при повышенной температуре с получением соединения 20. Соединение 20 может быть алкилировано реагентом, имеющим формулу R^1X, где R^1 такой, 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 21.

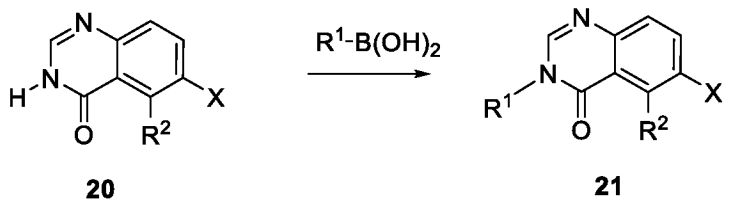


Схема 7

На Схеме 7 изображен альтернативный путь синтеза промежуточного соединения 21, где R^1 и R^2 такие, как определено для формулы I, X^1 представляет собой CH, и X представляет собой галоген, которое полезно для получения соединения формулы I.

Соединение 20 может быть подвергнуто реакции сочетания с реагентом на основе бороновой кислоты $R^1B(OH)_2$, где R^1 такой, как определено для формулы I, в присутствии катализатора, такого как $Cu(OAc)_2$, и лиганда, такого как пиридин, с получением соединения 21.

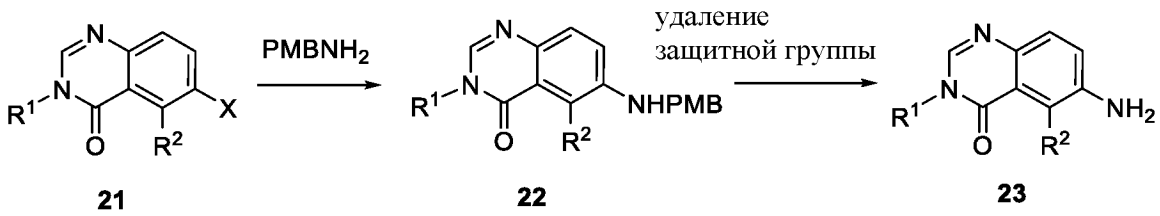


Схема 8

На Схеме 8 изображен синтез промежуточного соединения 23, где R^1 и R^2 такие, как определено для формулы I, и X^1 представляет собой CH, которое полезно для получения соединения формулы I. Соединение 21 (полученное, например, согласно Схеме 6 или 7), может быть подвергнуто реакции сочетания с реагентом, имеющим формулу $(PG)NH_2$, где PG представляет собой защитную группу амина (такую как *пара*-метоксибензил (PMB)), в присутствии катализатора, такого как палладиевый катализатор (например, $Pd_2(dba)_3$), и лиганда (например, Xantphos) с получением соединения 22. Соединение 22 может быть лишено защиты в стандартных условиях, например с использованием TFA, с получением соединения 23.

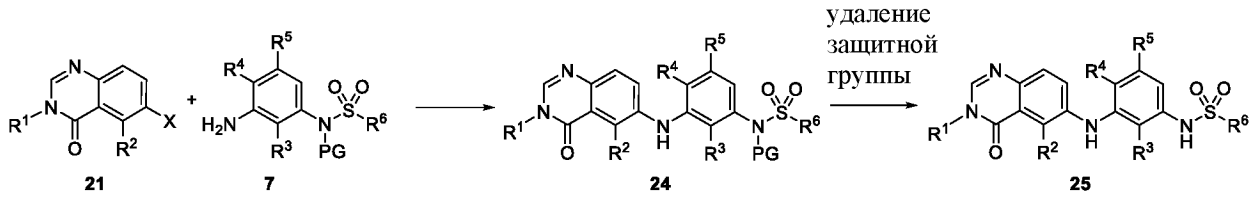


Схема 9

На Схеме 9 изображен синтез соединения 25, которое представляет собой соединение формулы I, где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, X^1 представляет собой CH, и L представляет собой NH. Соединение 25 может быть получено в результате реакции сочетания соединения 21 (полученного, например, согласно Схеме 6 или 7) с соединением 7 (полученным, например, согласно Схеме 2) в присутствии катализатора (например, палладиевого катализатора, например, $Pd_2(dba)_3$) и лиганда (например, Xantphos) с последующим удалением защитной группы в стандартных условиях (например, с использованием TFA) с получением соединения 25.

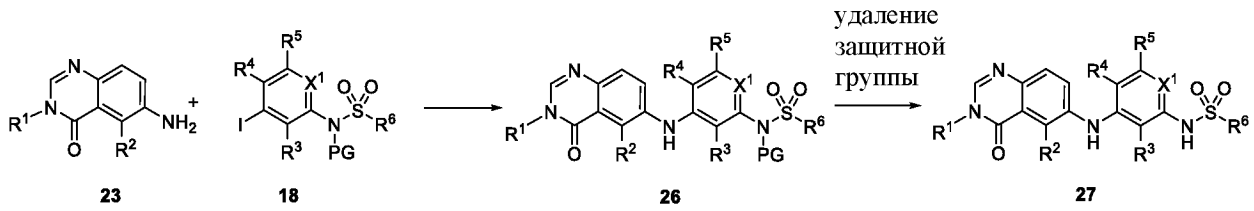


Схема 10

На Схеме 10 изображен синтез соединения 27, которое представляет собой соединение формулы I, где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в данном документе, L представляет собой NH, и X^1 представляет собой CH или N. Соединение **18** (полученное, например, согласно Схеме 9) может быть подвергнуто реакции сочетания с соединением **23** (полученным, например, согласно Схеме 8) в присутствии катализатора (например, палладиевого катализатора, например, $Pd_2(dba)_3$) и лиганда (например, Xantphos) с последующим удалением защитной группы в стандартных условиях (например, с использованием TFA), с получением соединения **27**.

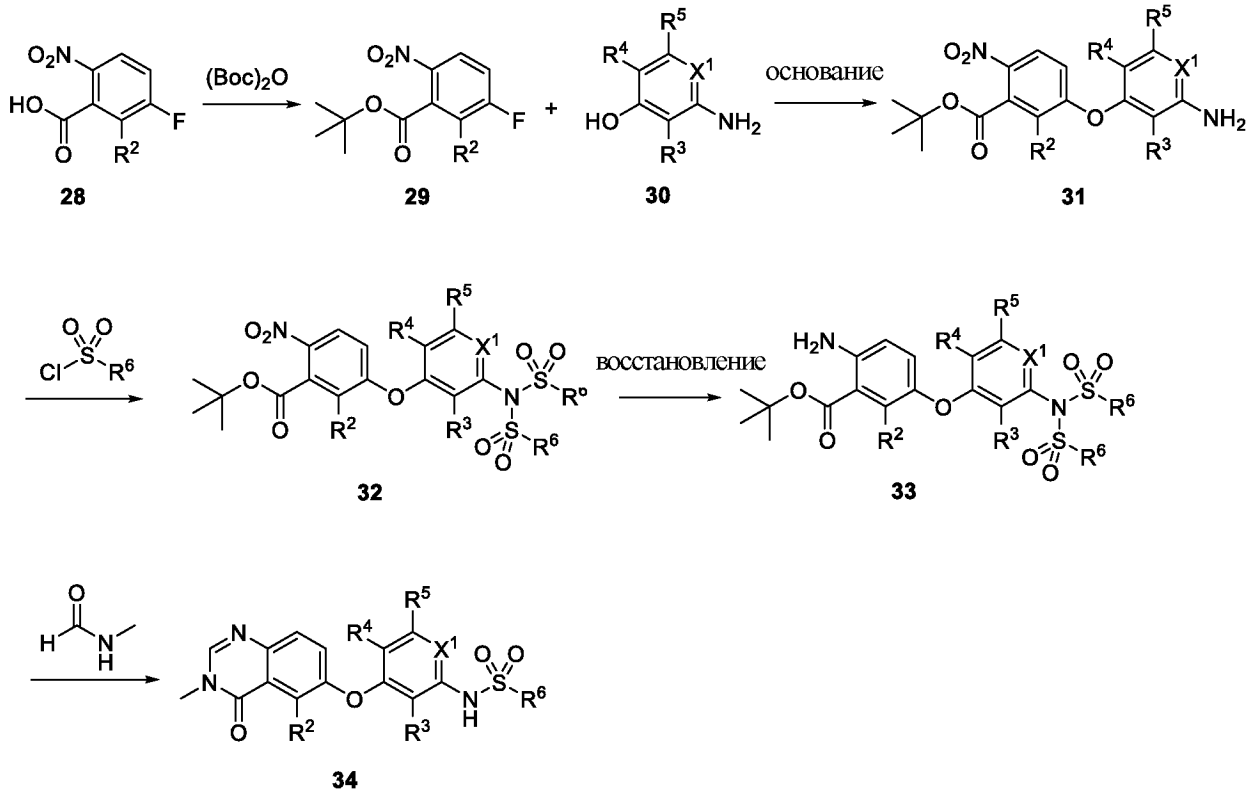


Схема 11

На Схеме 11 изображен синтез соединения формулы 34, которое представляет собой соединение формулы I, где R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, R^1 представляет собой метил, L представляет собой O, и X^1 представляет собой CH. Соединение 28 (где R^2 такой, как определено для формулы I) может быть подвергнуто взаимодействию с $(Boc)_2O$ в смеси органических растворителей, такой как *трет*-BuOH

и DCM, в присутствии катализатора (например, DMAP) с получением соединения **29**. Соединение 29 может быть подвергнуто реакции сочетания с соединением 30 в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3, при повышенной температуре с получением соединения 31. Соединение 31 может быть подвергнуто взаимодействию с сульфонилхлоридным реагентом, имеющим формулу $ClSO_2R^6$, в присутствии основания, такого как NEt_3, в органическом растворителе, таком как DCM, с получением соединения 32. Нитрогруппа соединения 32 может быть восстановлена в стандартных условиях восстановления нитрогруппы, таких как обработка Pd/C и H_2, с получением соединения **33**. Соединение 33 может быть подвергнуто реакции циклизации с использованием N-метилформамида в присутствии кислоты, такой как муравьиная кислота, при повышенных температурах, с получением соединения **34**.

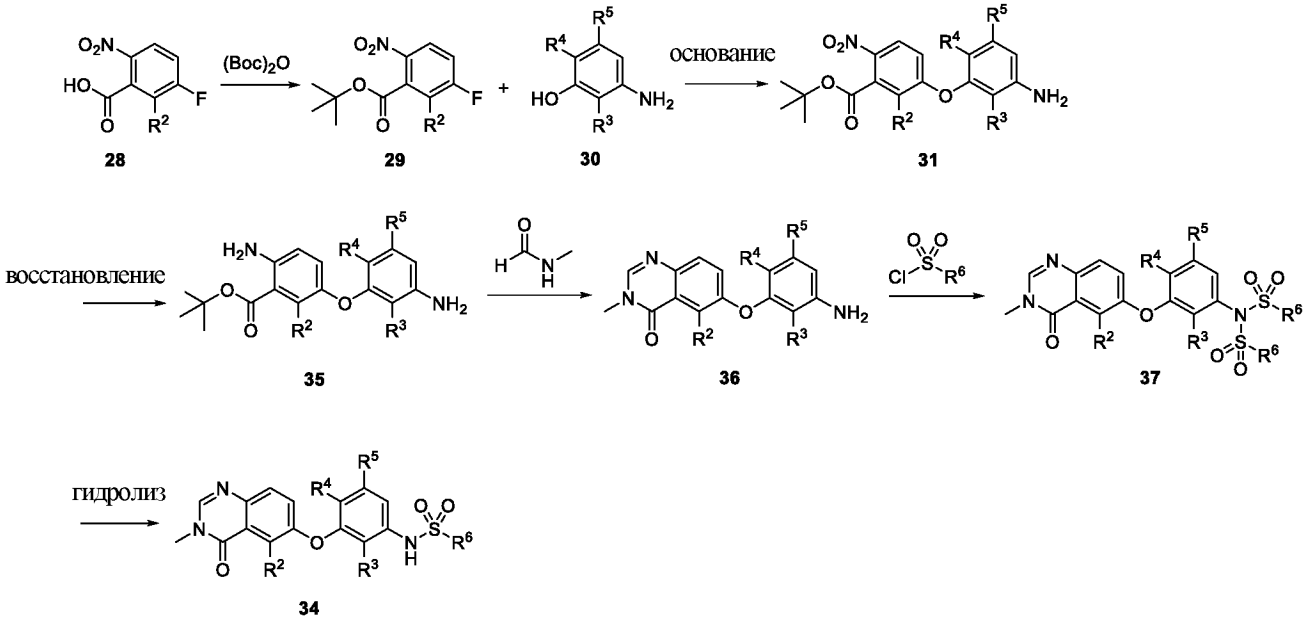


Схема 12

На Схеме 12 изображен синтез соединения формулы 34, которое представляет собой соединение формулы I, где R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, R^1 представляет собой метил, L представляет собой O, и X^1 представляет собой CH. Соединение 28 (где R^2 такой, как определено для формулы I) может быть подвергнуто взаимодействию с $(Boc)_2O$ в смеси органических растворителей, такой как *трет*-BuOH и DCM, в присутствии катализатора (например, DMAP) с получением соединения 29. Соединение 29 может быть подвергнуто реакции сочетания с соединением 30 в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3, при повышенной температуре с получением соединения 31. Нитрогруппа соединения 31

может быть восстановлена в стандартных условиях восстановления нитрогруппы, таких как обработка Pd/C и H_2, с получением соединения 35. Соединение 35 может быть подвергнуто реакции циклизации с использованием N-метилформамида в присутствии кислоты, такой как муравьиная кислота, при повышенных температурах, с получением соединения 36. Соединение 36 может быть подвергнуто взаимодействию с сульфонилхлоридным реагентом, имеющим формулу $ClSO_2R^6$, в присутствии основания, такого как аминное основание (например, NEt_3), в подходящем органическом растворителе (например, DCM) с получением соединения 37. Соединение 37 может быть гидролизовано, например, в щелочных условиях, таких как водный NaOH, в подходящей системе растворителей, такой как THF и/или MeOH, с получением соединения 34.

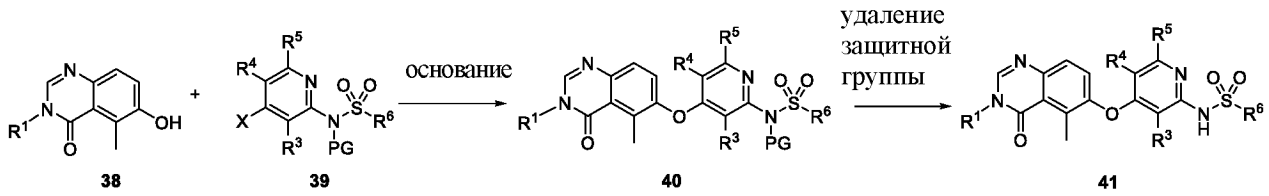


Схема 13

На Схеме 13 изображен синтез соединение формулы 41, которое представляет собой соединение формулы I, где R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, L представляет собой O, и X^1 представляет собой N. Соединение 38, где R^1 такой, как определено для формулы I, может быть подвергнуто реакции сочетания с соединением 39, где X представляет собой галоген, PG представляет собой защитную группу амина, и R^3, R^4 и R^5 такие, как определено для формулы I, в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, например, карбоната щелочного металла (например, Cs_2CO_3), при повышенной температуре с получением соединения 40. Соединение 40 может быть лишено защиты в стандартных условиях, например с использованием TFA, с получением соединения 41.

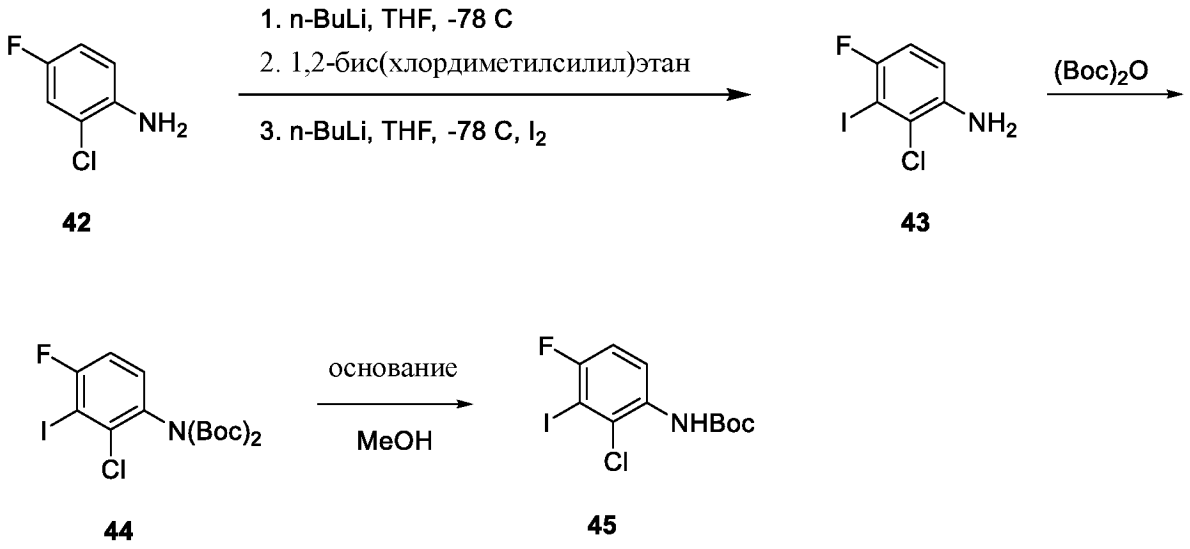


Схема 14

На Схеме 14 показан общий способ получения промежуточного соединения 45, которое полезно для получения соединения формула I, где R^3 представляет собой хлор, R^4 представляет собой фтор, и R^5 представляет собой водород. Коммерчески доступный 2-хлор-4-фторанилин может быть обработан *н*-бутиллитием при пониженной температуре с последующей обработкой 1,2-(бис(хлордиметилсилил)этаном до Формы А промежуточного 1-(2-хлор-4-фторфенил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина (не показан), который может быть обработан *н*-бутиллитием с последующим добавлением йода с получением промежуточного соединения 43. Аминогруппа промежуточного соединения 43 может быть обработана ди-*трет*-бутилдикарбонатом с получением бис-Boc-защищенного промежуточного соединения 44. Промежуточное соединение 44 может быть обработано основанием, например карбонатом щелочного металла, например карбонатом калия, с получением Boc-защищенного промежуточного соединения 45.

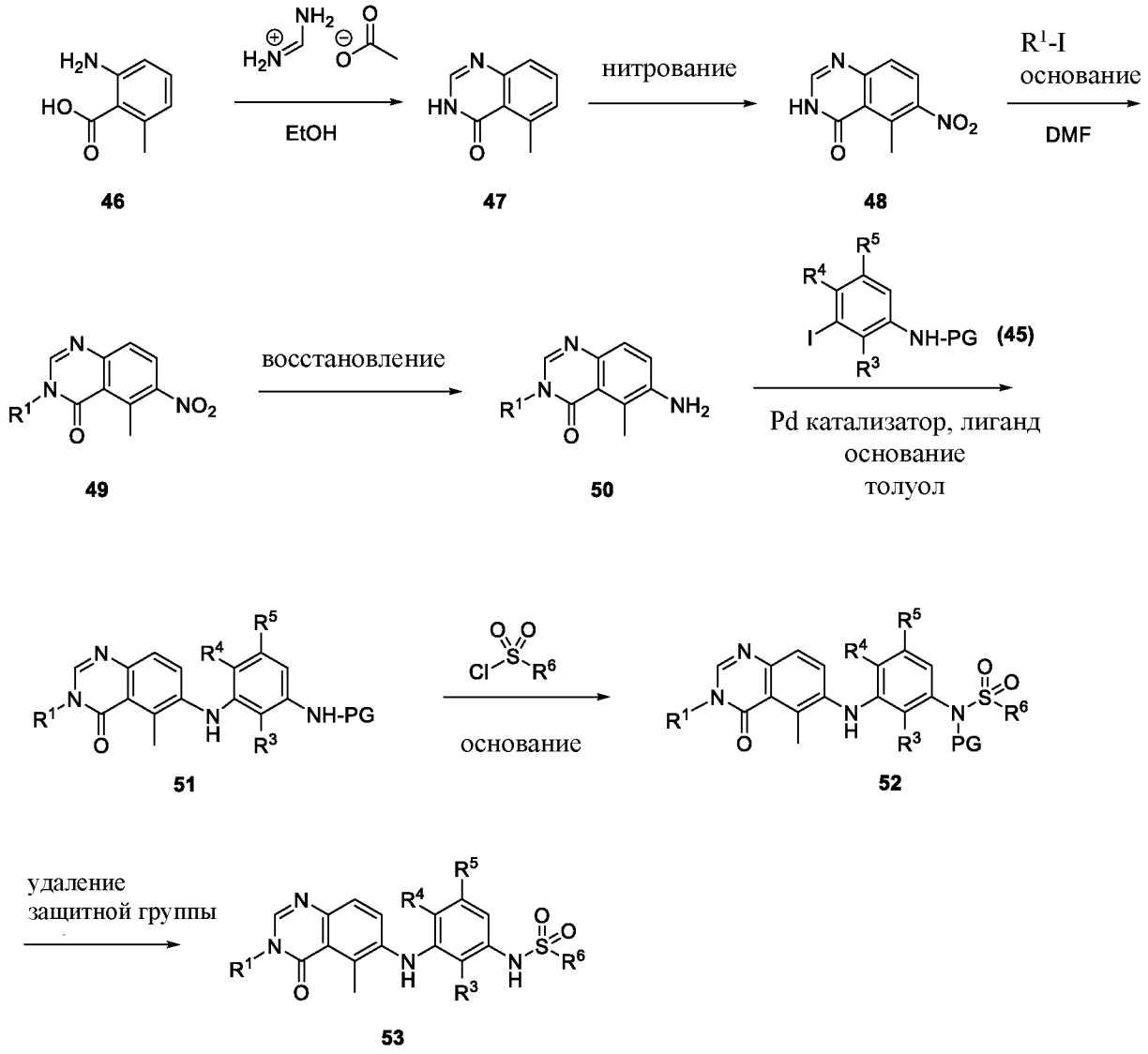


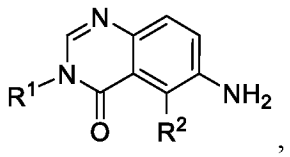
Схема 15

На Схеме 15 изображен синтез соединения 53, которое представляет собой соединение формулы I, где X^1 представляет собой CH, R^1 представляет собой метил, и R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I. Коммерчески доступное соединение 46 может быть подвергнуто взаимодействию с ацетатом формамидина при повышенной температуре с получением соединения 47. Соединение 47 может быть подвергнуто нитрованию в стандартных условиях, например в присутствии азотной кислоты и серной кислоты, с получением соединения 48. Соединение 48 может быть алкилировано MeI в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3, в растворителе, таком как DMF, с получением соединения 49. Нитрогруппа соединения 49 может быть восстановлена до аминогруппы с использованием стандартных условий, таких как

обработка Pd/C и H_2, с получением соединения 50. Соединение 50 может быть подвергнуто реакции сочетания с соединением 45, где PG представляет собой защитную группу амина, и R^3, R^4 и R^5 такие, как определено для формулы I (получено, например, как описано на Схеме 14), в присутствии катализатора (например, палладиевого катализатор, например, $Pd_2(dba)_3$), лиганда (например, Xantphos) и основания (например, карбоната щелочного металла, например Cs_2CO_3) с получением соединения 51. Соединение 51 может быть подвергнуто взаимодействию с сульфонилхлоридным реагентом, имеющим формулу R^6SO_2Cl (где R^6 такой, как определено для формулы I), в присутствии основания, такого как NaHMDS, в органическом растворителе, таком как THF, с получением соединения 52. Удаление защитной группы аминогруппы соединения 52 в стандартных условиях (например с использованием TFA), обеспечивает получение соединения 53.

Синтетические промежуточные соединения, имеющие формулы 21, 23, 24, 26, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 40, 45, 49, 50, 51 и 52, такие, как определено на приведенных выше Схемах, предложены в качестве дополнительных аспектов этого изобретения.

В одном из воплощений в данном документе предложено соединение, имеющее формулу (23)



(23)

где:

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода; и

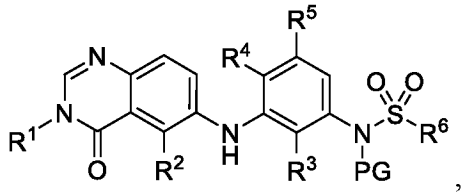
R^2 представляет собой метил, $-CD_3$ или HC≡C-.

В одном из воплощений формулы (23) R^1 представляет собой C1-C6алкил. В

одном из воплощений формулы (23) R^1 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы (23) R^1 представляет собой C1-C6алкил, и R^2 представляет собой метил. В одном из воплощений формулы (23) R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой метил.

В одном из воплощений в данном документе предложено соединение, имеющее формулу (24)



(24)

где:

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

R^2 представляет собой метил, -CD_3 или HC≡C-;

R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl, метил;

R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, $hetAr^2$, Ar^2 или R^aR^bN-;

Cyc^1 представляет собой 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6алкила;

R^a и R^b независимо представляют собой C1-C3алкил, или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное фтором; и

PG представляет собой защитную группу амина.

В одном из воплощений формулы (24) R^1 представляет собой C1-C6алкил.

В одном из воплощений формулы (24) R^2 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы (24) R^3 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы (24) R^4 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы (24) R^6 представляет собой C1-C6фторалкил.

В одном из воплощений формулы (24) PG представляет собой защитную группу Boc.

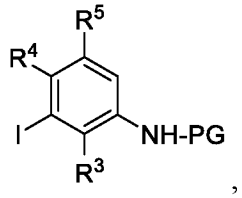
В одном из воплощений формулы (24) R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, и R^6 представляет собой 3-фторпропил. В одном из воплощений формулы (24) R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^6 представляет собой 3-фторпропил, и PG представляет собой защитную группу Boc.

В одном из воплощений формулы (24) R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, hetAr^2 или Ar^2.

В одном из воплощений формулы (24) R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил.

Любое из вышеупомянутых воплощений формулы (24) может быть объединено с любым другим.

В одном из воплощений в данном документе предложено соединение, имеющее формулу (45)



(45)

где:

R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl, метил; и

PG представляет собой защитную группу амина.

В одном из воплощений формулы (45) R^3 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы (45) R^4 представляет собой F.

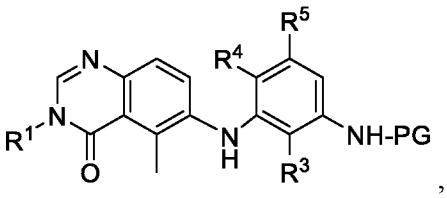
В одном из воплощений формулы (45) R^5 представляет собой H.

В одном из воплощений формулы (45) PG представляет собой группу Boc.

В одном из воплощений формулы (45) R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, и R^5 представляет собой F. В одном из воплощений формулы (45) R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой F, и PG представляет собой группу Boc.

Любое из вышеупомянутых воплощений формулы (45) может быть объединено с любым другим.

В одном из воплощений в данном документе предложено соединение, имеющее формулу (51)



(51)

где:

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl, метил; и

PG представляет собой защитную группу амина.

В одном из воплощений формулы (51) R^1 представляет собой C1-C6алкил. В одном из воплощений формулы (51) R^1 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы (51) R^3 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы (51) R^4 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы (51) R^5 представляет собой H.

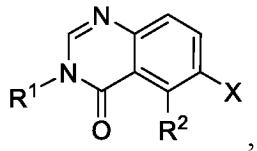
В одном из воплощений формулы (51) PG представляет собой защитную группу Boc.

В одном из воплощений формулы (51) R^1 представляет собой C1-C6алкил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, и R^5 представляет собой H. В одном из воплощений формулы (51) R^1 представляет собой C1-C6алкил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, и PG представляет собой группу Boc. В одном из воплощений формулы (51) R^1 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, и R^5 представляет собой H. В одном из воплощений формулы (51) R^1 представляет собой метил, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, R^5 представляет собой H, и PG представляет собой группу Boc.

Любое из вышеупомянутых воплощений формулы (51) может быть объединено с любым другим.

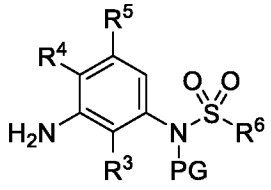
Также в данном документе предложен способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающий:

(a) для соединения формулы I, где X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, и R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, проведение реакции сочетания соединения, имеющего формулу (21):



(21)

где R^1 и R^2 такие, как определено для формулы I, и X представляет собой галоген, с соединением, имеющим формулу (7):

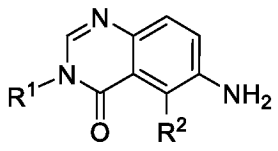


(7)

где R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, и PG представляет собой

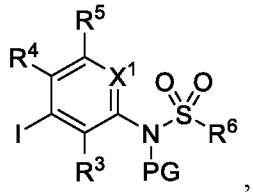
защитную группу амина, в присутствии катализатора и лиганда с последующим удалением защитной группы амина; или

(б) для соединения формулы I, где L представляет собой NH, и X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, проведение реакции сочетания соединения, имеющего формулу (23):



(23)

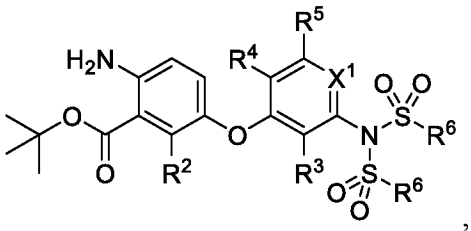
где R^1 и R^2 такие, как определено для формулы I, с соединением, имеющим формулу (18)



(18)

где X^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, и PG представляет собой защитную группу амина, в присутствии катализатора и лиганда с последующим удалением защитной группы амина; или

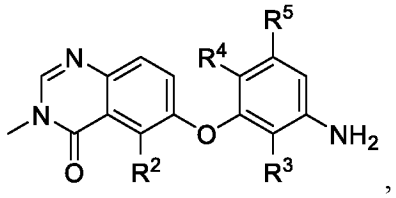
(в) для соединения формулы I, где L представляет собой O, и X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, циклизацию соединения, имеющего формулу (33):



(33)

где X^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, с использованием N-метилформамида в присутствии кислоты; или

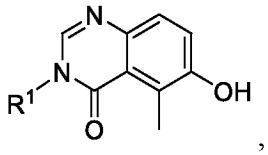
(г) для соединения формулы I, где R^1 представляет собой метил, L представляет собой O, X^1 представляет собой CH, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, проведение реакции сочетания соединения, имеющего формулу (36)



(36)

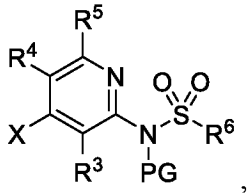
с реагентом, имеющим формулу R^6SO_2Cl, в присутствии аминного основания с последующим гидролизом; или

(д) для соединения формулы I, где L представляет собой O, R^2 представляет собой метил, X^1 представляет собой N, и R^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, проведение реакции сочетания соединения, имеющего формулу (38)



(38)

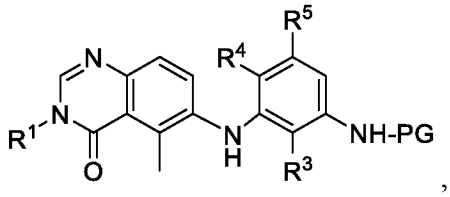
где R^1 такой, как определено для формулы I, с соединением, имеющим формулу (39)



(39)

где X представляет собой галоген, PG представляет собой защитную группу амина, и R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, в присутствии основания, представляющего собой карбонат щелочного металла, с последующим удалением защитной группы амина; или

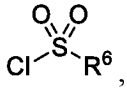
(е) для соединения формулы I, где X^1 представляет собой CH, R^1 представляет собой метил, и R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, проведение реакции соединения, имеющего формулу (51)



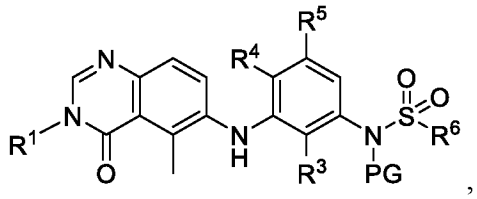
(51)

где X^1 представляет собой CH, R^1 представляет собой метил, и R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено для формулы I, и PG представляет собой защитную группу амина, с

соединением, имеющим формулу:



где R^6 такой, как определено для формулы I, в присутствии основания с получением соединения, имеющего формулу (52)



(52)

с последующим удалением защитной группы амина; и

возможно образование его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Термин "защитная группа амина", использованный в данном документе, относится к производному групп, обычно используемых для блокировки или защиты аминогруппы во время проведения реакций по другим функциональным группам на соединении. Примеры подходящих защитных групп для использования в любом из способов, описанных в данном документе, включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также многие N-гетероатомные производные, которые могут быть удалены для регенерации желаемой аминной группы. Не ограничивающими примерами защитных групп аминов являются *трет*-бутилоксикарбонил (“Boc”), 2-триметилсилилэтоксиметил (SEM) и *пара*-метоксибензил (PMB). Дополнительные примеры этих групп и других защитных групп можно найти в T. W. Greene, et al., Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

Соединения формулы I полезны для лечения заболеваний и расстройств, которые можно лечить ингибитором киназы BRAF, таких как BRAF-ассоциированные заболевания и расстройства, например пролиферативные расстройства, такие как рак, в том числе солидные опухоли. Способность протестированных соединений действовать в качестве ингибиторов BRAF может быть продемонстрирована анализом, описанным в Примере A. Значения IC_{50} показаны в **Таблице A**.

В некоторых воплощениях некоторые соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, т.е. соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы и формулы III или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, как описано в данном документе ниже, проявляют удивительную проницаемость в головной мозг

и/или ЦНС. Такие соединения способны проходить через BBB и ингибировать киназу BRAF в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых воплощениях соединения, предложенные в данном документе, 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 в себя введение (например, пероральное введение) субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа (т.е. соединения формулы II и формулы III или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа). Соответственно, в некоторых воплощениях соединения, предложенные в данном документе, полезны для лечения рака ЦНС.

Используемые в данном документе термины "лечить" или "лечение" относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благотворные или желаемые клинические результаты включают, но без ограничения, облегчение, в целом или частично, симптомов, ассоциированных с заболеваниями, или расстройствами, или состоянием, снижение до минимума степени заболевания, стабилизированного (т.е. не ухудшающегося) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, ослабление или временное облегчение болезненного состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (частичную или полную), обнаружимую или необнаружимую. Однако “лечить” или “лечение” может также включать терапевтические меры (например, ингибирование киназы BRAF в BRAF-ассоциированной опухоли), которые временно ухудшают внешний вид и/или симптомы субъекта. Используемые в данном документе термины "лечение" и "проведение лечения", когда они относятся, например, к лечению рака, не являются абсолютными терминами. Например, “лечение рака” и “проведение лечения рака”, которые используются в клинической практике, подразумеваются как включающие достижение благотворных или желаемых клинических результатов и могут включать улучшение состояния субъекта, имеющего рак. Благотворные или желаемые клинические результаты включают, но без ограничения, одно или более 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 одной или более опухоли(ей) у субъекта, увеличение периода ремиссии для субъекта (например, по сравнению с одним или более показателем(ями) у субъекта, имеющего сходный рак, не получавшего лечения или получавшего другое лечение, или по сравнению с одним или

более показателем(ями) у того же субъекта до начала лечения), уменьшение симптомов, являющихся результатом заболевания, повышение качества жизни страдающих заболеванием (например, оцененное с использованием FACT-G или EORTC-QLQC30), уменьшение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, задержка прогрессирования заболевания и/или увеличение выживаемости субъектов, имеющих заболевание. "Лечение" может также означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если не получать лечения, например увеличение общей выживаемости (OS) по сравнению с субъектом, не получающим лечение, как описано в данном документе, и/или увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению с субъектом, не получающим лечение, как описано в данном документе.

Используемый в данном документе 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 проявил по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предупреждению. В некоторых воплощениях субъект был идентифицирован или диагностирован как имеющий опухоль с мутацией BRAF (BRAF-ассоциированную опухоль) (например, как определено с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) анализа или набора). В некоторых воплощениях субъект имеет опухоль, которая является положительной в отношении мутации BRAF (например, как определено одобренным регулирующим органом анализом или набором). Субъект может представлять собой субъекта, чьи опухоли имеют мутацию BRAF (например, если опухоль идентифицирована как таковая с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, набора или анализа). В некоторых воплощениях предполагается, что субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль. В некоторых воплощениях субъект имеет клиническую запись, указывающую, что субъект имеет опухоль, которая имеет мутацию BRAF (и возможно клиническая запись указывает, что субъекта следует лечить любой композицией, предложенной в данном документе). В некоторых воплощениях субъектом является человек. В некоторых воплощениях субъект-человек представляет собой педиатрический субъект.

Термин “педиатрический субъект”, использованный в данном документе,

относится к субъекту в возрасте меньше 21 года на момент диагностики или лечения. Термин “педиатрический” дополнительно может быть подразделен на различные субпопуляции, включающие: новорожденные (от рождения до первого месяца жизни); младенцы (возрастом от 1 месяца до двух лет); дети (возрастом от двух лет до 12 лет); и подростки (возрастом от 12 лет до 21 года (включительно, но не включая двадцать второй день рождения)) (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 педиатрический субъект находится в возрасте от рождения до первых 28 суток жизни, в возрасте от 29 суток до менее чем два года, в возрасте от двух лет до менее чем 12 лет или в возрасте от 12 лет до 21 года (включительно, но не включая двадцать второй день рождения). В некоторых воплощениях педиатрический субъект находится в возрасте от рождения до 28 суток жизни, в возрасте от 29 суток до менее чем 1 год, в возрасте от одного месяца до менее чем четырех месяцев, в возрасте от трех месяцев до менее чем семи месяцев, в возрасте от шести месяцев до менее чем 1 года, в возрасте от 1 года до менее чем 2 лет, в возрасте от 2 лет до менее чем 3 лет, в возрасте от 2 лет до менее чем семи лет, в возрасте от 3 лет до менее чем 5 лет, в возрасте от 5 лет до менее чем 10 лет, в возрасте от 6 лет до менее чем 13 лет, в возрасте от 10 лет до менее чем 15 лет или в возрасте от 15 лет до менее чем 22 лет.

В некоторых воплощениях соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты полезны для предупреждения заболеваний и расстройств, как определено в данном документе. Термин "предупреждение”, используемый в данном документе, означает предупреждение начала, рецидива или распространения, в целом и частично, заболевания или состояния, как описано в данном документе.

Термин "BRAF-ассоциированное” по отношению к заболеваниям или расстройствам в данном документе относится к заболеваниям или расстройствам, ассоциированным с или имеющим одну или более мутаций BRAF. Не ограничивающие примеры BRAF-ассоциированного заболевания или расстройства включают, например, BRAF-ассоциированные опухоли.

Фраза “мутация BRAF” относится к генетической мутации (например, хромосомная транслокация, которая приводит к одной или более мутациям в гене BRAF, что приводит к экспрессии белка BRAF с одной или более точечными мутациями по

сравнению с белком BRAF дикого типа. Не ограничивающие примеры мутаций BRAF включают мутации BRAF V600, например V600E, V600K, V600R и V600S.

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

Термин " BRAF дикого типа" описывает нуклеиновую кислоту BRAF (например, ген BRAF или мРНК BRAF) или белок BRAF, который находится 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 находится в клетке или ткани, взятой 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 “опухоль”, использованный в данном документе, относится к аномальному росту ткани, который возникает в результате неконтролируемой обычно быстрой клеточной пролиферации. Опухоль может представлять собой доброкачественную опухоль (не раковую) или злокачественную опухоль (т.е. раковую). Опухоль может представлять собой солидную опухоль или опухоль жидких тканей (т.е. гематологическую опухоль, также известную как рак крови).

Термин “BRAF-ассоциированная опухоль”, использованный в данном документе, относится к опухолям, ассоциированным с или имеющим мутацию BRAF, например мутацию BRAF V600, например мутацию BRAF V600E, V600K, V600R или V600S. BRAF-ассоциированные опухоли включают как доброкачественные BRAF-ассоциированные опухоли, так и злокачественные BRAF-ассоциированные опухоли (т.е. BRAF-ассоциированные виды рака).

Термин “BRAF-ассоциированный рак”, использованный в данном документе, относится к видам рака, ассоциированным с или имеющим мутацию BRAF, например мутацию BRAF V600, например мутацию BRAF V600E, V600K, V600R или V600S. Не ограничивающие примеры BRAF-ассоциированных видов рака описаны в данном документе.

Термин "регулирующий орган" относится к органу страны, разрешающему медицинское применение фармацевтических агентов в стране. Например, не ограничивающим примером регулирующего органа является Управление по надзору за

пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA).

В данном документе предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции. Например, в данном документе предложены способы лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие a) обнаружение мутации BRAF в образце, взятом у субъекта; и b) введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях мутация BRAF представляет собой V600E, и/или V600K, и/или V600D, и/или V600R. В некоторых воплощениях мутация BRAF представляет собой V600E. В некоторых воплощениях мутация BRAF представляет собой V600K.

В некоторых воплощениях любых способов применения, описанных в данном документе, BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых воплощениях опухоль является интракраниальной. В некоторых воплощениях опухоль является экстракраниальной. В некоторых воплощениях любых способов применения, описанных в данном документе, BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях любых способов применения, описанных в данном документе, рак представляет собой меланому, рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), рак молочной железы, рак яичника, рак ЦНС, рак кости, рак ануса, анального канала или аноректума, рак глаза, рак желчных протоков, протоковую карциному *in situ*, рак печени, желчного пузыря или плевры, оральный рак, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, рак носа, полости носа или среднего уха, рак вульвы, рак пищевода, рак шейки матки, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак гортанной части глотки, рак почки, рак гортани, рак печени, рак легкого, меланому, рак носоглотки, рак периферической нервной системы (например, нейробластому), рак яичника, рак поджелудочной железы, брюшины,

сальника и рак брыжейки, рак глотки, рак предстательной железы, рак почки (например, почечноклеточную карциному (RCC)), рак тонкой кишки, рак мягких тканей, рак желудка, рак яичка, рак матки, рак мочеточника или рак мочевого пузыря. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак ЦНС, меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника или нейробластому. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой экстракраниальный рак, выбранный из меланомы, колоректального рака, рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника 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 яичника. 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.

Термин “метастазирование” является известным в данной области термином, который относится к распространению раковых клеток из места, где они впервые образовались (первичный участок), в один или более другие сайты у субъекта (один или более вторичных участков). При метастазировании раковые клетки отрываются 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 в себя те же или похожие раковые клетки, что и первичная опухоль. На вторичном участке опухолевая клетка может размножаться и начинать рост или колонизацию вторичной опухоли в этом отдаленном участке.

Термин “метастатический рак” (также известный как “вторичный рак”), использованный в данном документе, относится к типу рака, который возникает в одном типе ткани, но, затем распространяется на одну или более тканей вне (первичного) происхождения рака. Метастатический рак головного мозга относится к раку в головном мозге, т.е. раку, который возник в ткани, отличной от мозга, и метастазировал в мозг.

В одном из воплощений BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой

злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль ЦНС (т.е. BRAF-ассоциированный рак ЦНС). Термин “ЦНС рак” или “рак ЦНС” в данном документе взаимозаменяемым образом относится к раку (т.е. злокачественной опухоли) ЦНС, включающему виды рака головного мозга (также известные как интракраниальные опухоли), виды рака позвоночника и виды рака мозговых оболочек, окружающих головной и спинной мозг. Термин “BRAF-ассоциированный рак ЦНС” относится к раку ЦНС, ассоциированному с или имеющему мутацию BRAF. Рак ЦНС включает метастатический рак головного мозга и злокачественные первичные опухоли головного мозга.

В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга. BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга может быть вызван любым раком, описанным в данном документе, при котором у субъекта развился по меньшей мере один метастаз в головном мозге. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатическую меланому, метастатический колоректальный рак или метастатический немелкоклеточный рак легкого. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатическую меланому. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический колоректальный рак. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический рак яичника. В одном из воплощений метастатический рак головного мозга представляет собой метастатический рак щитовидной железы. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный метастатический рак головного мозга представляет собой рак почки. В одном из воплощений рак представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге (т.е. метастатический рак головного мозга). В одном из воплощений рак представляет собой BRAF-ассоциированную метастатическую меланому с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном из воплощений рак представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном из воплощений рак представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический немелкоклеточный рак легкого с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном из воплощений рак представляет собой

BRAF-ассоциированный метастатический рак яичника с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном из воплощений рак представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак щитовидной железы с по меньшей мере одним метастазом в головном мозге. В одном из воплощений 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 мозга, паутинная оболочка и мягкая мозговая оболочка. CSF локализуется в субарахноидальном пространстве между паутинной оболочкой и мягкой оболочкой. Паутинная и мягкая оболочки вместе иногда называются лептоменинксом. Когда LMD возникает в лептоменинксе и/или CSF, окружающей спинной мозг, тогда это заболевание может упоминаться как “экстракраниальное LMD”. Когда LMD возникает в лептоменинксе и/или CSF головного мозга, тогда это заболевание может упоминаться как “интракраниальное LMD”. Поскольку раковые клетки LMD могут быть суспендированными в CSF, они могут быстро распространяться по всей ЦНС. В результате, LMD имеет плохой прогноз с выживаемостью, обычно измеряемой месяцами. В одном из воплощений метастатический рак представляет собой BRAF-ассоциированное LMD. В одном из воплощений метастатический рак представляет собой интракраниальное BRAF-ассоциированное LMD. В одном из воплощений 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 из воплощений BRAF-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов меланомы (т.е. LMD представляет собой метастатическую меланому). В одном из воплощений BRAF-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов колоректального рака (т.е. LMD представляет собой метастатический колоректальный рак). В одном из воплощений BRAF-ассоциированное LMD представляет собой LMD, являющееся результатом метастазов немелкоклеточного рака легкого (т.е. LMD представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого).

В одном из воплощений рак представляет собой a BRAF-ассоциированный рак,

имеющий высокий риск метастазирования. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак, имеющий мутацию BRAF V600E, V600K, V600R и/или V600S. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника или нейробластому. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника или нейробластому, каждый из которых имеет мутацию BRAF V600E, V600K, V600R и/или V600S. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой меланому, имеющую мутацию BRAF V600E или мутацию BRAF V600K. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой колоректальный рак. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой колоректальный рак, имеющий мутацию BRAF V600E или мутацию BRAF V600K. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак щитовидной железы. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак щитовидной железы, имеющий мутацию BRAF V600E или мутацию BRAF V600K. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой немелкоклеточный рак легкого, имеющий мутацию BRAF V600E или мутацию BRAF V600K. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак яичника. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет собой рак яичника, имеющий мутацию BRAF V600E или мутацию BRAF V600K. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет нейробластому. В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак, имеющий высокий риск метастазирования, представляет нейробластому, имеющую мутацию BRAF V600E или мутацию BRAF V600K.

В одном из воплощений BRAF-ассоциированная опухоль ЦНС представляет

собой BRAF-ассоциированную первичную опухоль головного мозга. Первичные опухоли головного мозга представляют собой опухоли, которые возникают в головном или спинном мозге и известны собирательно как глиомы. Термин “глиома” используется для описания опухолей, которые возникают в глиальных клетках в ЦНС. Согласно принятой ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) классификации опухолей головного мозга глиомы классифицируются по клеточной активности и агрессивности по шкале, включающей степень I (доброкачественные опухоли ЦНС) и степени II-IV (злокачественные опухоли ЦНС):

Глиома степени I (пилоцитарная астроцитома) обычно встречается у детей у детей в мозжечке или стволе головного мозга, а иногда и в полушариях головного мозга и растет медленно. Степень I может встречаться у взрослых. Хотя они являются доброкачественными (степень I 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 степени II (глиомы низкой степени злокачественности) включает астроцитому, олигодендроглиому и смешанную олигоастроцитому. Глиомы степени II 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 степени II повторяются и эволюционируют в более агрессивные опухоли (степень III или IV).

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

Глиомы степени IV включают глиобластому мультиформную (GBM) и глиосаркому; GBM представляет собой злокачественную глиому. GBM является самой агрессивной и самой распространенной первичной опухолью головного мозга. Глиобластома мультиформная обычно быстро распространяется и вторгается в другие отделы 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 из воплощений BRAF-ассоциированная первичная опухоль головного

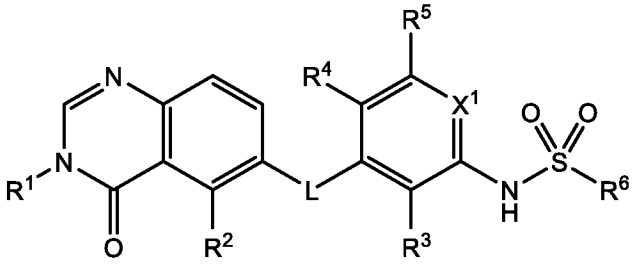
мозга представляет собой глиому.

Доброкачественные первичные опухоли головного мозга могут вызывать сильную боль, необратимое повреждение головного мозга и смерть и в некоторых случаях становятся злокачественными. Не ограничивающие примеры доброкачественных первичных опухолей головного мозга включают глиомы степени I, папиллярные краниофарингиомы, менингиому (в том числе рабдоидную менингиому), атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли и дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (DNT), пилоцитарную астроцитому, олигодендроглиому, смешанную олигоастроцитому, анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, анапластическую смешанную олигоастроцитому, диффузную астроцитому, эпендимому, плеоморфную ксантоастроцитому (PXA), ганглиоглиому, глиосаркому или анапластическую ганглиоглиому. В одном из воплощений BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную первичную опухоль головного мозга.

В одном из воплощений BRAF-ассоциированный рак представляет собой рак периферической нервной системы. В одном из воплощений рак периферической нервной системы представляет собой нейробластому. В одном из воплощений рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак.

Было установлено, что подмножество соединений формулы I, то есть соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, демонстрируют неожиданную проницаемость в головной мозг и/или ЦНС. Такие соединения способны проходить через BBB и ингибировать киназу BRAF в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых воплощениях соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты способны проходить через BBB в терапевтически эффективном количестве.

В одном из воплощений предложены соединения формулы II



II

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, где:

L представляет собой NH, или O или S;

X^1 представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, Ar^1, Ar^1CH_2- или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил;

R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, Ar^2 или R^aR^bN-;

Cyc^1 представляет собой 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила; и

R^a и R^b независимо представляют собой C1-C6алкил, или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное 1-2 галогенами;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой C1-C6алкил. В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой метил, этил или изопропил. В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой C1-C6дейтероалкил. В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой -CD_3.

В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой C1-C6фторалкил. В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой 2,2,2-трифторэтил.

В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой C3-C6циклоалкил. В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил.

В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой (C3-C6циклоалкил)CH_2-. В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой

циклопропилметил.

В одном из воплощений формулы II R^1 представляет Ar^1. В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой фенил.

В одном из воплощений формулы II R^1 представляет Ar^1CH_2-. В одном из воплощений формулы II R^1 представляет собой бензил.

В одном из воплощений формулы II R^1 представляет $hetCyc^1$. В одном из воплощений формулы II, R^1 представляет собой тетрагидрофуранил.

В одном из воплощений формулы II R^3 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы II R^3 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы II R^4 представляет собой H.

В одном из воплощений формулы II R^4 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы II R^4 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы II R^5 представляет собой H.

В одном из воплощений формулы II R^5 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы II R^5 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы II R^5 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой C1-C6алкил. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой этил, пропил, 2-метилпроп-1-ил или 1-метилпроп-1-ил.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой C1-C6фторалкил. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой 3-фторпроп-1-ил.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой (Cyc^1)C1-C6алкил-. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой циклопропилметил.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой (2-метокси)этил.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет Ar^2. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-3 галогенами. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой фенил, возможно замещенный одним или двумя атомами фтора. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой фенил или 2,5-дифторфенил.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой R^aR^bN-.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b независимо представляют собой C1-C6алкил. В одном из воплощений формулы II, R^6

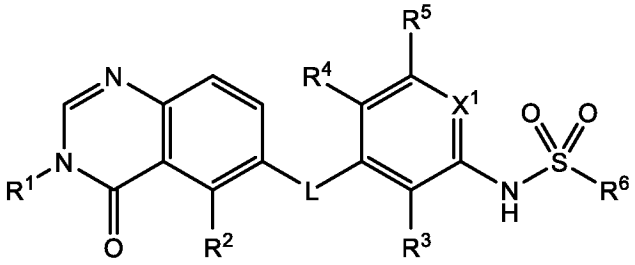
представляет собой *N*-метил-*N*-этиламино-.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное 1-2 галогенами. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное 1-2 галогенами. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное 1-2 атомами фтора. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное фтором. В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой 3-фторпирролидинил.

В одном из воплощений формулы II R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил- или Ar^2.

Любое из вышеупомянутых воплощений формулы II может быть объединено с любым другим.

В одном из воплощений соединения формулы II включают соединения формулы II-A



II-A

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, где:

L представляет собой NH, или O или S;

X^1 представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, Ar^1, Ar$^1CH_2$- или hetCyc^1;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями,

независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

hetCyc^1 представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил;

R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, Ar^2 или R^aR^bN-;

Cyc^1 представляет собой 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила; и

R^a и R^b независимо представляют собой C1-C6алкил, или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное 1-2 галогенами;

где:

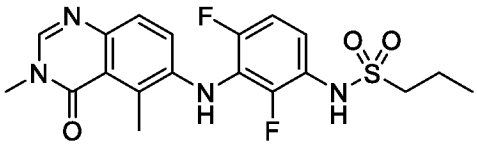
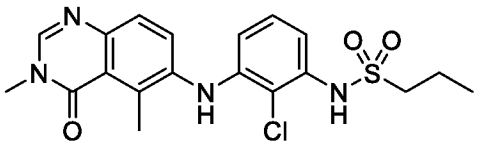
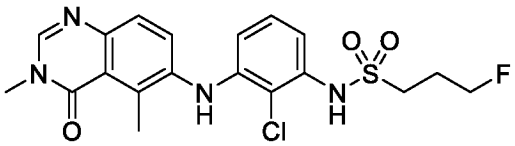
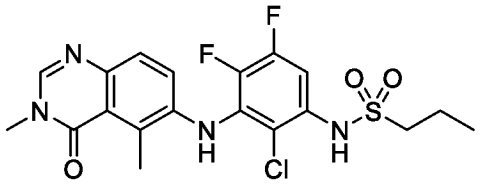
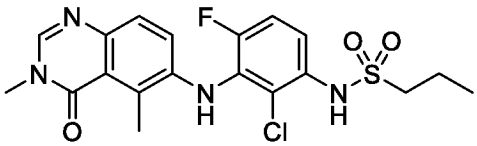
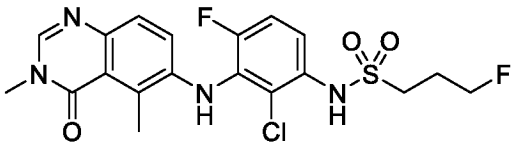
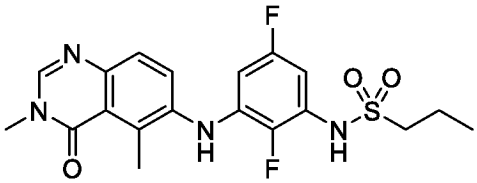
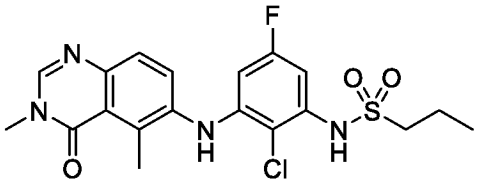
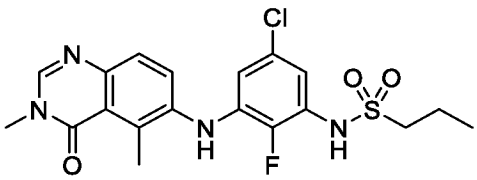
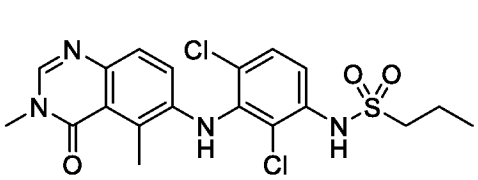
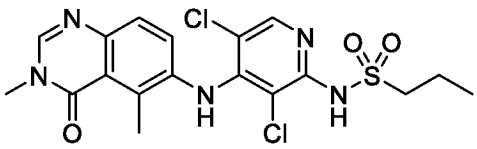
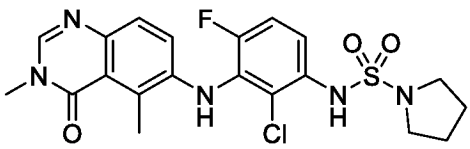
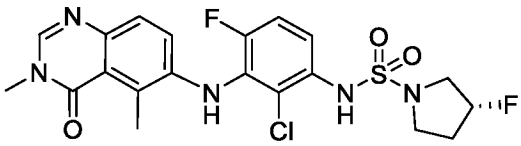
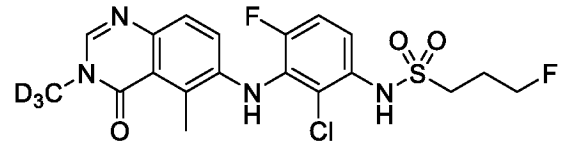
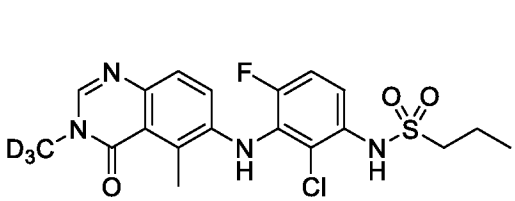
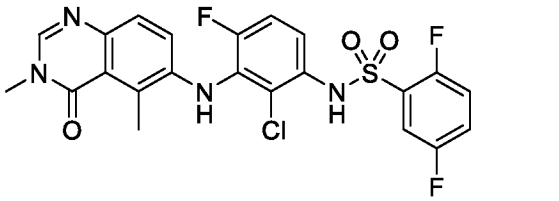
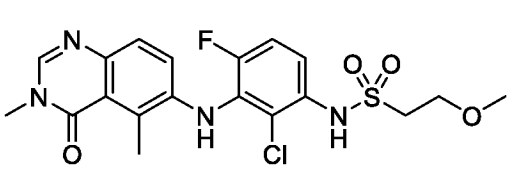
когда L представляет собой NH, X^1 представляет собой CH, и R^3 представляет собой F, тогда R^4 представляет собой F или H, R^5 представляет собой H, Cl или метил, и R^6 представляет собой C1-C6алкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, Ar^2 или R^aR^bN-;

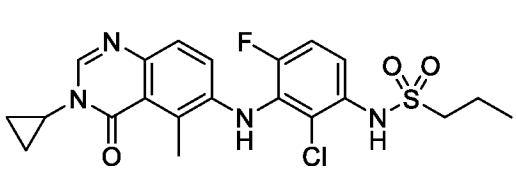
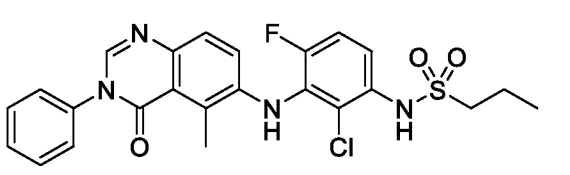
когда L^1 представляет собой NH, X^1 представляет собой CH, R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, и R^5 представляет собой F, тогда R^6 представляет собой C1-C6алкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, Ar^2 или R^aR^bN-; и

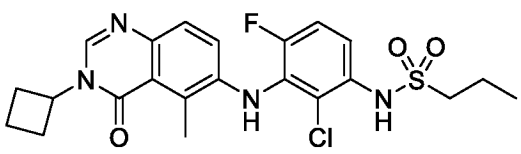
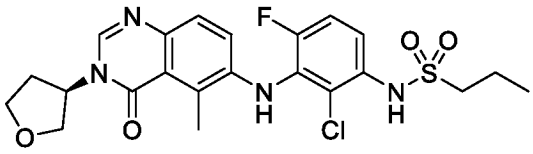
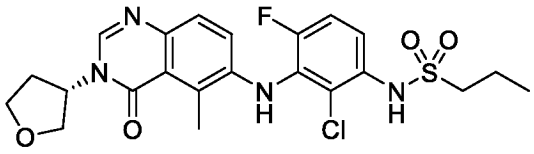
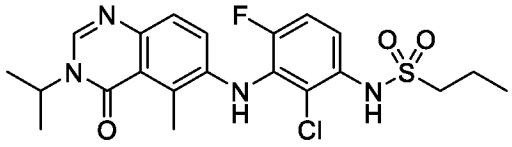
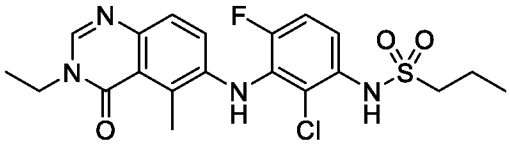
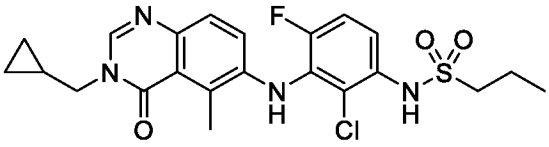
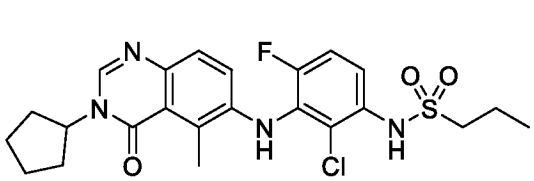
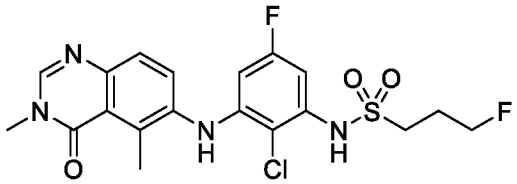
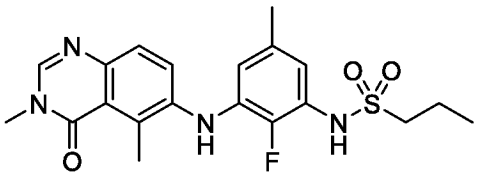
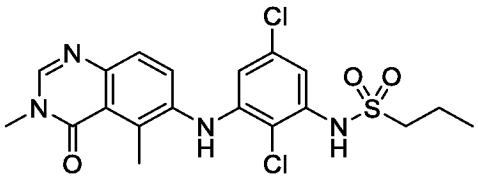
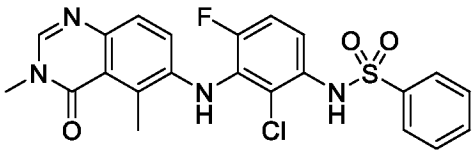
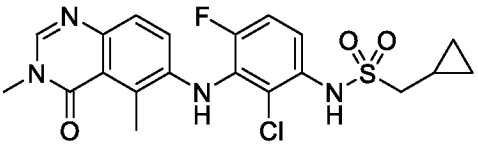
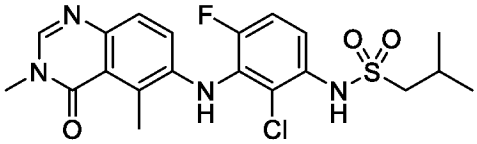
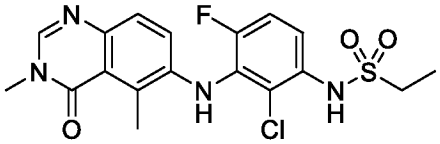
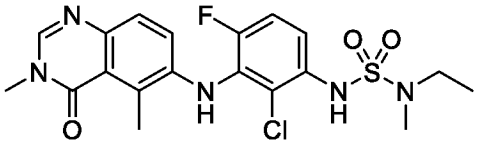
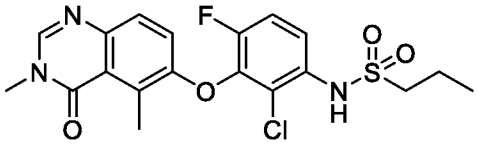
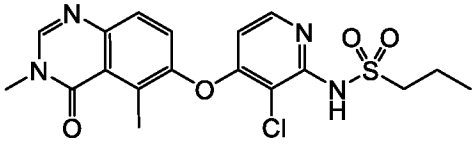
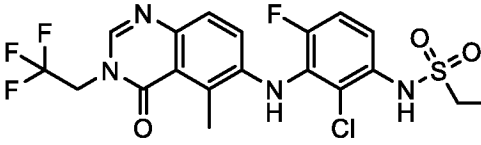
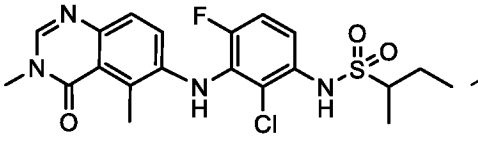
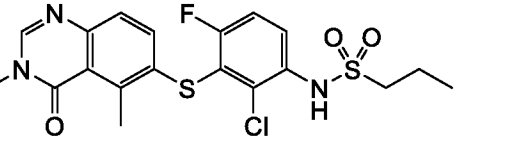
когда L^1 представляет собой NH, и X^1 представляет собой N, тогда R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой Cl, и R^5 представляет собой H.

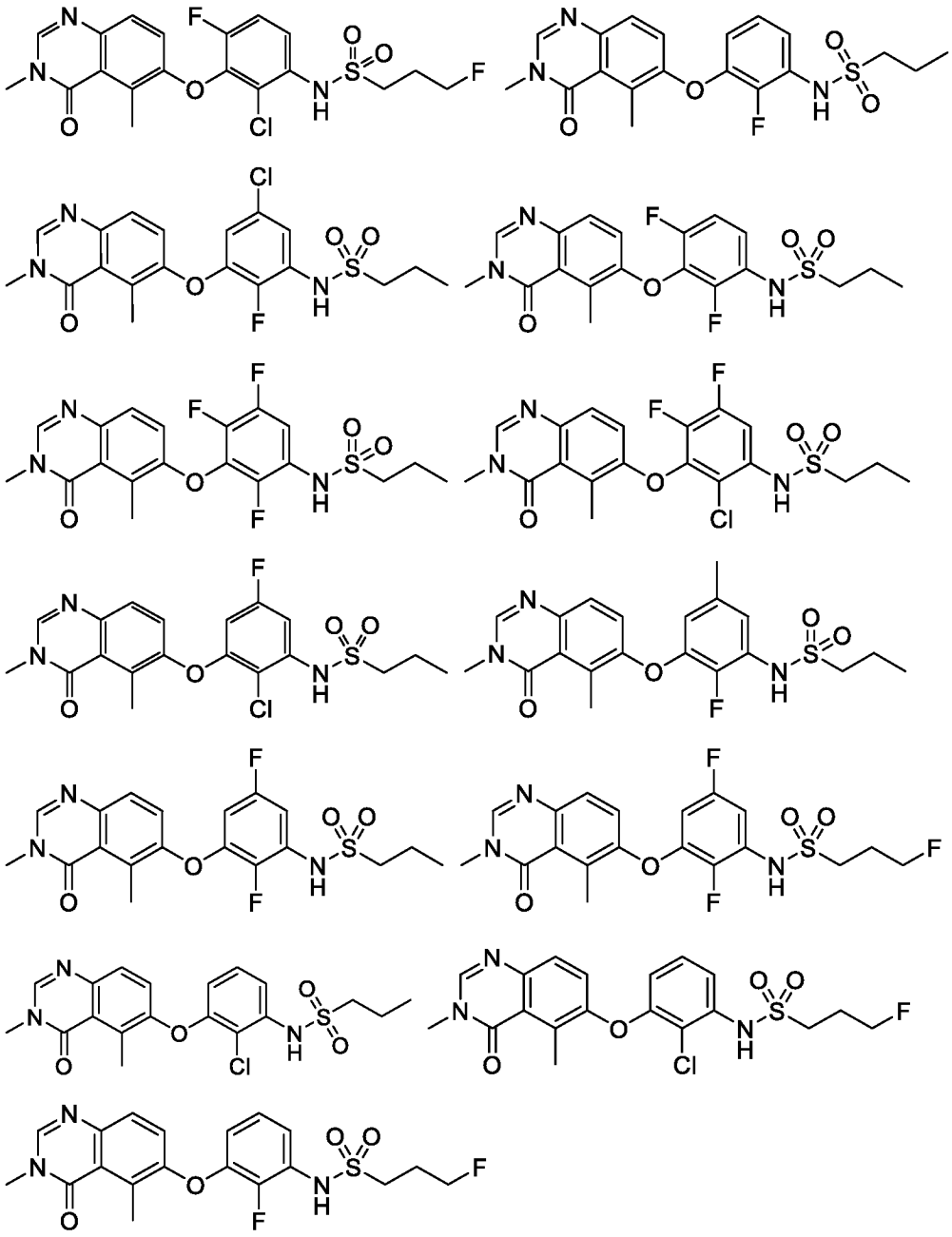
насыщенное моноциклическое гетероциклическое насыщенное моноциклическое гетероциклическое насыщенное моноциклическое гетероциклическое насыщенное моноциклическое гетероциклическое.

В одном из воплощений соединения формулы II выбраны из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, и соединения Примера 82, имеющих следующие структуры соответственно:

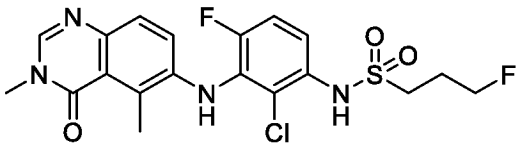




















и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и

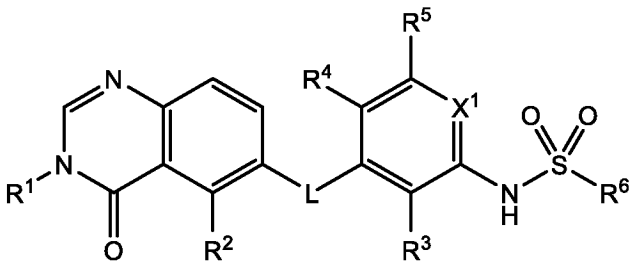
безводной Формы B  .

В одном из воплощений соединения Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 находятся в форме свободного основания. В одном из воплощений соединения Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 находятся в форме соли

присоединения кислоты. В одном из воплощений соединения Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 представляют собой трифторацетатные соли.

Было установлено, что конкретное подмножество соединений формулы II, то есть соединения формулы III или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, имеют особенно неожиданную проницаемость в ЦНС. В одном из воплощений соединения формулы III имеют особенно неожиданную проницаемость в головной мозг.

В одном из воплощений представлены соединения формулы III, имеющие формулу:



III

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, где:

L представляет собой NH или O;

X^1 представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6дейтероалкил;

R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H или F; и

R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил.

В одном из воплощений формулы III L представляет собой NH.

В одном из воплощений формулы III L представляет собой O.

В одном из воплощений формулы III R^1 представляет собой C1-C6алкил. В одном из воплощений формулы III R^1 представляет собой метил.

В одном из воплощений формулы III R^1 представляет собой C1-C6дейтероалкил. В одном из воплощений формулы III R^1 представляет собой $-CD_3$.

В одном из воплощений формулы III R^3 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы III R^3 представляет собой Cl.

В одном из воплощений формулы III R^4 представляет собой H.

В одном из воплощений формулы III R^4 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы III R^5 представляет собой H.

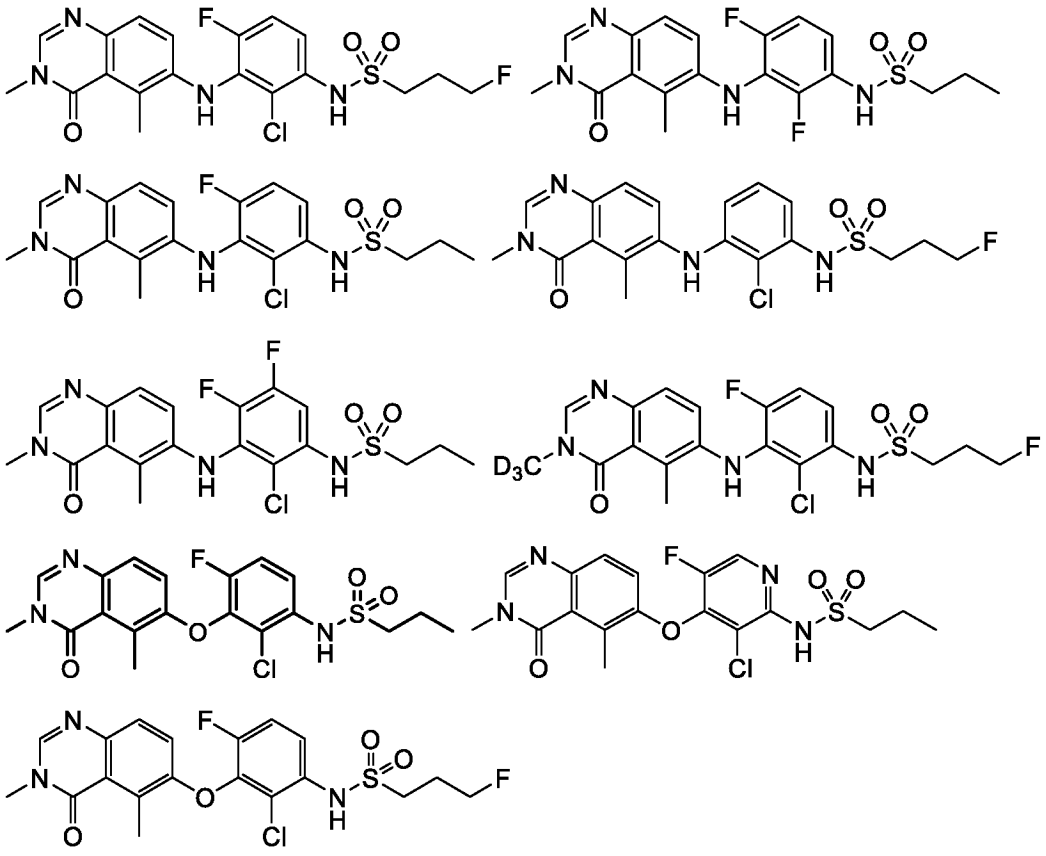
В одном из воплощений формулы III R^5 представляет собой F.

В одном из воплощений формулы III R^6 представляет собой C1-C6алкил. В одном из воплощений формулы III R^6 представляет этил. В одном из воплощений формулы III R^6 представляет собой пропил.

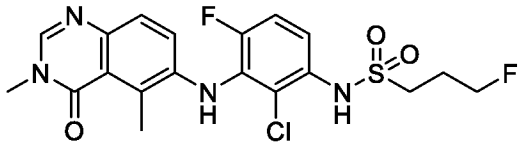
В одном из воплощений формулы III R^6 представляет собой C1-C6фторалкил. В одном из воплощений формулы III R^6 представляет собой 3-фторпропил.

Любое из вышеупомянутых воплощений формулы III может быть объединено с любым другим.

В одном из воплощений соединения формулы III включают соединения Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и соединение Примера 82, имеющие следующие структуры соответственно:

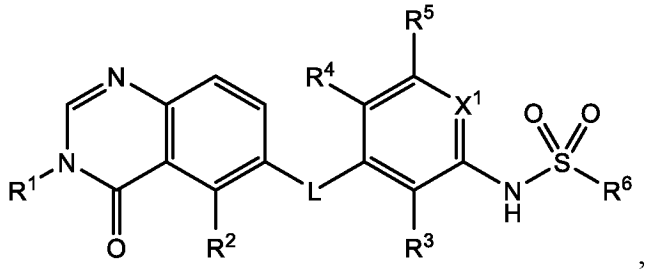


и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и

безводная Форма B  .

В одном из воплощений соединения Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 находятся в форме свободного основания. В одном из воплощений соединения Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 находятся в форме соли присоединения кислоты. В одном из воплощений соединения Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 представляют собой трифторацетатные соли. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82.

В одном из воплощений соединения формулы III включают в себя соединения формулы III-A, имеющие формулу:

 ,

III-A

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, где:

L представляет собой NH или O;

X^1 представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6дейтероалкил;

R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H или F; и

R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил;

где, когда R^3 представляет собой F, и R^4 представляет собой F, тогда R^5 представляет собой H, и R^6 представляет собой C1-C6алкил, и

когда R^3 представляет собой Cl, R^4 представляет собой F, и R^5 представляет собой F, тогда R^6 представляет собой C1-C6алкил.

Соответственно, соединения формулы II или формулы III и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, описанные в данном документе, также могут быть использованы для лечения BRAF-ассоциированных опухолей ЦНС. Например, лечение субъекта с BRAF-ассоциированной опухолью ЦНС может включать в себя введение (например, пероральное введение) субъекту соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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, и/или V600D, и/или V600R. 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 был подвергнут лечению одной или более другими противораковыми терапиями, например противораковым агентом, хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, например, как описано в данном документе ниже. В некоторых воплощениях субъекта лечат соединением формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом в комбинации с одной или более другими противораковыми терапиями, например противораковым агентом, хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, например, как описано в данном документе ниже. В некоторых воплощениях субъекта лечат одной или более противораковыми терапиями, например противораковым агентом, хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, после введения

соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, например, как описано в данном документе ниже.

В некоторых воплощениях любого из способов, описанных в данном документе, опухоль представляет собой BRAF-ассоциированную опухоль ЦНС, и способы включают введение соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 выбран из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака, метастатического немелкоклеточного рака легкого, метастатического рака щитовидной железы и метастатического рака яичника. 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 яичника. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль ЦНС представляет собой LMD. В некоторых воплощениях LMD является интракраниальным. В некоторых воплощениях LMD является экстракраниальным. В некоторых воплощениях LMD представляет собой метастатическую меланому. В некоторых воплощениях LMD выбрано из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака и метастатического немелкоклеточного рака легкого. 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 (в том числе рабдоидную менингиому), атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль или дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (DNT). В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82.

Способность к определению, может ли соединение быть пригодным для лечения рака ЦНС, может быть определена, например, путем идентификации, является ли соединение субстратом эффлюксного транспортера, и/или измерения клеточной проницаемости и/или измерения отношения концентрации несвязанного лекарственного средства в крови к несвязанной концентрации в плазме крови, как описано в данном документе.

В некоторых воплощениях соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы или соединения формулы III или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы проявляют высокую клеточную проницаемость. Методы определения проницаемости соединения формулы II или III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа могут быть определены согласно анализу, описанному в Примере B, и коэффициенты проницаемости для соединений формулы I, II и III представлены в **Таблице B1**.

Некоторые соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, т.е. соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли или сольват, или соединения формулы III или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты демонстрируют низкий эффлюкс. Методы оценки *in vitro*, являются ли соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, или соединения формулы III или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты субстратами для P-гликопротеина эффлюксных транспортеров (P-gp или белок множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1)) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), описаны в Примере B, и коэффициенты эффлюкса соединений формулы II представлены в **Таблице B3**. В одном из воплощений соединения формулы II и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, или соединения формулы III и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты имеют коэффициент эффлюкса $\leq 3{,}0$ при тестировании в клетках, которые экспрессируют P-gp.

В одном из воплощений соединения формулы II и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, имеющие коэффициент эффлюкса ≤ 3,0 при тестировании в клетках, которые экспрессируют P-gp, выбраны из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединения формулы II и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, или соединения формулы III и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты имеют коэффициент эффлюкса ≤ 3,0 при тестировании в клетках, которые экспрессируют P-gp, и коэффициент эффлюкса ≤ 4,5 при тестировании в клетках, которые экспрессируют BCRP. В одном из воплощений соединения формулы II и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, или соединения формулы III и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, имеющие коэффициент эффлюкса ≤ 3,0 при тестировании в клетках, которые экспрессируют P-gp, и коэффициент эффлюкса ≤ 3,0 при тестировании в клетках, которые экспрессируют BCRP, выбраны из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86.

В некоторых воплощениях соединения формулы II и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, или соединения формулы III и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты демонстрируют отношения головной мозг (несвязанная концентрация)/плазма крови (несвязанная концентрация) от среднего до высокого (т.е. отношения от среднего до высокого несвязанной концентрации в головном мозге/в плазме крови). Способность соединений формулы II и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа проникать через BBB субъекта (например, человека) может быть определена на подходящей животной модели (например, на грызуне, таком как мышь). Например, способность некоторых соединений формулы III проникать через BBB у мышей определяли путем оценки отношения несвязанной концентрации в головном мозге к несвязанной концентрации в плазме крови (свободная фракция B/P) у мышей, например, как описано в Примере C, и отношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме крови представлены в **Таблице C2.** Отношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме крови

больше 0,3 являются доказательством значительной свободного проникания в ЦНС.

Соответственно, в некоторых воплощениях способы по настоящему изобретению включают способы лечения BRAF-ассоциированного рака ЦНС у нуждающегося в этом субъекта. В одном из воплощений способ включают введение соединения формулы III и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов или содержащей его фармацевтической композиции, как описано в данном документе, так чтобы по меньшей мере часть соединения формулы III проникала через BBB, как определено в подходящей животной модели. В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,3 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,35 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,4 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,45 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,5 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,55 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,6 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,65 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,7 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,75 после введения субъекту

(например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,8 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,85 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,9 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 0,95 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,0 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,0 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,1 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,2 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,3 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,4 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,5 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,6 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). В некоторых воплощениях

отношение головной мозг/плазма суммарного лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1,7 после введения субъекту (например, перорального или внутривенного введения). Следует отметить, что процент соединения, которое проникает через BBB, рассчитывается исходя из площади под кривой концентрация-время за данный период времени (AUC_{0-t}) в головном мозге в сопоставлении с плазмой. Соответственно, проценты представляют собой отношения концентраций. То есть, если (AUC_{0-24h}) для соединения равна 20 нг/мл в головном мозге и 80 нг/мл в плазме крови, то процентное содержание соединения, которое проникает через BBB, равно 20% (20 нг/мл в головном мозге, деленое на общую концентрацию (20 нг/мл+80 нг/мл)) (т.е. отношение головной мозг/плазма равно 0,20). В некоторых воплощениях проценты вычисляют исходя из площади под кривой концентрация-время за период времени от t=0 (время введения дозы) до последней количественной точки концентрации, т.е. (AUC_{0-last}).

Мутации в гене BRAF были идентифицированы в злокачественных меланомах, 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 H., et al., Nature 417(6892):949-954, 2002). Например, мутации BRAF наблюдались 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, 1-6) и рака яичника (Grisham RN., et al., Cancer. 2013; 119:548–554).

Мутации BRAF также наблюдались 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)), у педиатрического и взрослого населения.

Мутации BRAF также наблюдались 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)), у педиатрического и взрослого населения.

Мутации BRAF также были обнаружены в рецидивирующих нейробластомах (Eleveld, TF, et al., Nat Genet 47(8):864-871, 2015). Нейробластома является педиатрической опухолью 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 в данном документе предложен способ лечения субъекта, диагностированного или идентифицированного как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль, например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, раскрытых в данном документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции, как определено в данном документе. В некоторых воплощениях субъект был диагностирован или идентифицирован как имеющий BRAF-ассоциированную опухоль путем применения одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, теста или анализа для идентификации мутации BRAF у субъекта или в биопсийном образце, взятом у субъекта, или путем осуществления любого из не являющихся ограничивающими примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях тест или анализ представлен в виде набора. Например, BRAF-ассоциированная опухоль может представлять собой рак, который включает в себя одну или более мутаций BRAF (например, V600E и/или V600K). В некоторых воплощениях соединение формулы I выбрано из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемые солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный

рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. 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, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера

4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

Также предложены способы лечения опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающие: (а) обнаружение BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа 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 в данном документе), и способ дополнительно включает в себя проведение для субъекта одной или более дополнительных противораковых терапий, например хирургического вмешательства (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли) и/или лучевой терапии и/или введения противоракового агента. В некоторых воплощениях этих способов опухоль представляет собой доброкачественную BRAF-ассоциированную опухоль, например доброкачественную BRAF-ассоциированную опухоль ЦНС, и способ дополнительно

включает в себя проведение для субъекта одной или более дополнительных противораковых терапий, например хирургического вмешательства (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли) и/или лучевой терапии и/или введения противоракового агента. В некоторых воплощениях определено, что субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль, путем применения одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, теста или анализа для идентификации мутации BRAF у субъекта или в биопсийном образце, взятом у субъекта (например, биопсии ткани или жидкости), или путем осуществления любого из не ограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях тест или анализ предоставлен в виде набора. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя введение соединения формулы II или формула III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. 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, и способ включает в себя введение соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет

собой соединение формулы III. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

Также предложены способы лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль, включающие осуществление анализа образца, полученного от субъекта, с целью определения, что субъект имеет опухоль, имеющую мутацию BRAF, и введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа или содержащей его фармацевтической композиции субъекту, который, как определено, имеет мутацию BRAF. В некоторых воплощениях этих способов BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак), и способ дополнительно включает в себя проведение для субъекта одной или более других противораковых терапий, например хирургического вмешательства (например, по меньшей мере

частичной резекции опухоли), и/или лучевой терапии, и/или лечения противораковым агентом. В некоторых воплощениях этих способов субъект ранее получил другое противораковое лечение, например хирургическое вмешательство (например, по меньшей мере частичную резекцию опухоли), и/или лучевую терапию, и/или лечение противораковым агентом. В некоторых воплощениях подозревается, что субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль, у субъекта присутствует один или более симптомов BRAF-ассоциированной опухоли, или субъект имеет риск развития BRAF-ассоциированной опухоли. В некоторых воплощениях в анализе используется секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или анализ Break Apart FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ* с использованием зонда Break Apart). В некоторых воплощениях анализ представляет собой одобренный регулирующим 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). В некоторых воплощениях 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 в данном документе. Дополнительные анализы также известны в данной области. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. 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, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В

одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

Также предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, идентифицированного или диагностированного как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль на стадии осуществления анализа (например, анализа *in vitro*) на образце, полученном от субъекта, чтобы определить, что субъект имеет мутацию BRAF, где присутствие мутации BRAF означает, что субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль. Также предложено применение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа для изготовления лекарственного средства для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, идентифицированного или диагностированного как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль на стадии осуществления анализа на образце, полученном от субъекта, чтобы определить, имеет ли субъект имеет мутацию BRAF, где присутствие мутации BRAF означает, что субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль. Некоторые воплощения любого из способов и применений, описанных в данном документе, дополнительно включают регистрацию клинической записи субъекта (например, на машиночитаемом носителе), что субъекту, который определен как имеющий мутацию BRAF путем выполнения анализа, следует вводить соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или содержащую его фармацевтическую композиции. В некоторых воплощениях в анализе используют секвенирование нового поколения, пиросеквениерование, иммуногистохимию или анализ Break Apart FISH. В некоторых воплощениях анализ представляет собой одобренный регулирующим 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 (т.е. 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 яичника. 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 соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой

соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

Также предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф для применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта или субъекта, идентифицированного или диагностированного как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль. Также предложено применение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа для изготовления лекарственного средства для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, идентифицированного или диагностированного как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль. В некоторых воплощениях субъект идентифицирован или диагностирован как имеющий BRAF-ассоциированную опухоль путем применения, одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, набора для идентификации мутации BRAF у субъекта или в биопсийном образце, взятом у субъекта. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и способ включает в себя применение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя применение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. 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, и способ включает в себя применение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя применение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

В некоторых воплощениях любого из способов или применений, описанных в данном документе, субъект идентифицирован или диагностирован как имеющий

опухоль с мутацией BRAF. В некоторых воплощениях любого из способов или применений, описанных в данном документе, субъект имеет опухоль, которая является положительной в отношении мутации BRAF. В некоторых воплощениях любого из способов или применений, описанных в данном документе, субъектом может быть субъект с опухолью(ями), которая является положительной в отношении мутации BRAF. В некоторых воплощениях любого из способов или применений, описанных в данном документе, субъектом может быть субъект, чья опухоль(и) имеет мутацию BRAF. В некоторых воплощениях любого из способов или применений, описанных в данном документе, подозревается, что субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль. В некоторых воплощениях в данном документе предложены способы лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие а) обнаружение мутации BRAF; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях мутацию BRAF определяют с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, анализа или набора. В некоторых воплощениях мутация BRAF представляет собой BRAF V600E или BRAF V600K. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. 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 яичника. 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 соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

В некоторых воплощениях любого из способов или применений, описанных в данном документе, субъект имеет клиническую запись, указывающую, что субъект имеет опухоль, которая имеет одну или более мутаций BRAF. В некоторых воплощениях клиническая запись указывает, что субъекта следует лечить одним или более соединениями формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемыми солями или сольватами, или композициями, предложенными в данном документе. В некоторых воплощениях мутацию BRAF определяют с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, анализа или набора. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. 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 яичника. 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 соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

Также представлены способы лечения субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, имеющему клиническую запись, в которой указано, что субъект имеет мутацию BRAF. Также предложено применение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа для изготовления лекарственного средства для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у субъекта, имеющего клиническую запись, в которой указано, что субъект имеет мутацию BRAF. Некоторые воплощения этих способов и применений могут дополнительно включать в себя стадию выполнения анализа (например, анализа *in vitro*) на образце, полученном от субъекта, чтобы определить, имеет ли субъект мутацию BRAF, и регистрацию информации в клиническом файле субъекта (например, на машиночитаемом носителе), что субъект идентифицирован как имеющий мутацию BRAF. В некоторых воплощениях анализ представляет собой анализ *in vitro*, например анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ Break Apart FISH. В некоторых воплощениях анализ представляет собой одобренный регулирующим органом, например одобренный FDA, набор. В некоторых воплощениях анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. 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, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В

одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

Также в данном документе предложен способ лечения субъекта. В некоторых воплощениях этот способ включает в себя выполнение анализа на образце, полученном от субъекта, чтобы определить, имеет ли субъект мутацию BRAF. В некоторых таких воплощениях способ также включает в себя введение субъекту, который определен как имеющий мутацию BRAF, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях способ включает в себя определение, что субъект имеет мутацию BRAF, путем выполнения анализа на образце, полученном от субъекта. В таких воплощениях способ также включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. Некоторые воплощения этих способов дополнительно включают в себя проведение для субъекта другой противораковой терапии. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. 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, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях

субъектом является педиатрический субъект.

Также предложены способы (например, способы *in vitro*) выбора лечения для субъекта, идентифицированного или диагностированного как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль. Некоторые воплощения могут дополнительно включать в себя проведение выбранного лечения субъекта, идентифицированного или диагностированного как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль. Например, выбранное лечение может включать в себя введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. Некоторые воплощения могут дополнительно включать в себя стадию выполнения анализа на образце, полученном от субъекта, для определения, что субъект имеет мутацию BRAF, и идентификации и диагностирования субъекта, который, как определено, имеет мутацию BRAF, как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль. В некоторых воплощениях субъект идентифицирован или диагностирован как имеющий BRAF-ассоциированную опухоль путем применения одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, набора для идентификации мутации BRAF у субъекта или в биопсийном образце, взятом у субъекта. В некоторых воплощениях анализ представляет собой анализ *in vitro*, например анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ Break Apart FISH. В некоторых воплощениях анализ представляет собой одобренный регулирующим органом, например одобренный FDA, набор. В некоторых воплощениях анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. 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, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение

формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

Также в данном документе предложены способы выбора лечения для субъекта, включающие стадию выполнения анализа на образце, полученном от субъекта, чтобы определить, имеет ли субъект мутацию BRAF, и идентификацию и диагностирование субъекта, который, как определено, имеет мутацию BRAF, как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль. Некоторые воплощения дополнительно включают в себя проведение выбранного лечения субъекта, идентифицированного или диагностированного как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль. Например, выбранное лечение может включать в себя введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, идентифицированному или диагностированному как имеющему BRAF-ассоциированную опухоль. В некоторых воплощениях анализ представляет собой анализ *in vitro*, например анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ Break Apart FISH. В некоторых воплощениях анализ представляет собой одобренный регулирующим органом, например одобренный FDA, набор. В некоторых воплощениях анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. 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, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение

формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

Также предложены способы выбора субъекта для лечения, включающие выбор, идентификацию или диагностирование субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль, и выбор субъекта для лечения, включающего введение терапевтически-эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях идентификация или диагностирование субъекта как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль может включать в себя стадию выполнения анализа на образце, полученном от субъекта, для определения, что субъект имеет мутацию BRAF, и идентификации и диагностирования субъекта, который, как определено, имеет мутацию BRAF, как имеющего BRAF-ассоциированную опухоль. В некоторых воплощениях способ выбора субъекта для лечения может быть использован в качестве части клинического исследования, которое включает в себя проведение различных видов лечения BRAF-ассоциированной опухоли. В некоторых воплощениях анализ представляет собой анализ *in vitro*, например анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ Break Apart FISH. В некоторых воплощениях анализ представляет собой одобренный регулирующим органом, например одобренный FDA, набор. В некоторых воплощениях анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. 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 яичника. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальная LMD. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 4 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 7 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 9 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 55 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 63 или его

фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III представляет собой соединение Примера 82. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый субъект. В некоторых воплощениях субъектом является педиатрический субъект.

В некоторых воплощениях любого из способов или применений, описанных в данном документе, используемый анализ, чтобы определить, имеет ли субъект мутацию BRAF, с использованием образца от субъекта, может включать в себя, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ Break Apart FISH, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS (флуоресценция сортированных клеток), нозерн-блоттинг и амплификацию на основе PCR (полимеразная цепная реакция) (например, RT-PCR (ПЦР с обратной транскрипцией) и количественная RT-PCR в реальном времени). Как известно в данной области, анализы обычно осуществляют, 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 методы обнаружения, известные в данной области для обнаружения мутаций BRAF. В некоторых воплощениях образец представляет собой биологический образец или биопсийный образец (например, залитый в парафин биопсийный образец) от субъекта. В некоторых воплощениях субъектом является субъект, у которого подозревают наличие BRAF-ассоциированной опухоли, субъект, имеющий один или более симптомов 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 стереотактической игольной биопсии, руководствуясь сканированием CT (компьютерная томография) или MRI (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 жидкостной биопсии (по-другому упоминаемой как флюидная биопсия или жидкофазная биопсия) (смотри, например, Karachialiou et al., “Real-time liquid biopsies become reality in cancer treatment”, *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016). Методы

жидкостной биопсии могут быть использованы для обнаружения общей опухолевой нагрузки и/или мутации BRAF. Жидкостные биопсии могут быть выполнены на биологических образцах, полученных относительно легко от субъекта (например, с помощью простого забора крови), и они, как правило, менее инвазивны, чем традиционные методы, используемые для обнаружения опухолевой нагрузки и/или мутации BRAF. В некоторых воплощениях жидкостные биопсии могут быть использованы для выявления наличия мутации BRAF на более раннем этапе, чем традиционные методы. В некоторых воплощениях биологический образец для использования в жидкостной биопсии может включать ликвор, кровь, плазму, мочу, слюну, мокроту, бронхо-альвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость, жидкость кисты, стул, асцит 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, без ограничения, секвенирование нового поколения (NGS), традиционная PCR, цифровая PCR или микроматричный анализ) может быть использован для идентификации мутации BRAF.

В некоторых воплощениях мутация BRAF, идентифицированная 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 в себя введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

“Опухолевая нагрузка", также упоминаемая 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 методами, известными в данной области, такими как, например путем измерения размеров опухоли(ей) после удаления из субъекта, например с использованием циркулей, или в теле с использованием визуализирующих методов, например методами магнитно-резонансной визуализации (MRI), компьютерной томографии (CT), мультидетекторной CT (MDCT), позитронно-эмиссионной томографии (PET), рентгеновскими, ультразвуковыми или сканирования костей.

Термин "размер опухоли" относится к общему размеру опухоли, которая может быть измерена как длина и ширина опухоли. Размер опухоли может быть определен различными методами, известными в данной области, такими как, например, путем измерения размеров опухоли(ей) после удаления из субъекта, например с использованием циркулей, или в теле с использованием визуализирующих методов, например MRI, сканирования костей, ультразвукового или CT.

Жидкостные биопсии могут быть осуществлены многократно в ходе постановки диагноза, в ходе контролирования и/или в ходе лечения для определения одного или более клинически значимых параметров, включающих, без ограничения, прогрессирование заболевания или эффективность лечения после проведения лечения субъекта. Например, первая жидкостная биопсия может быть выполнена в первой точке времени, а вторая жидкостная биопсия может быть выполнена во второй точке времени в ходе постановки диагноза, в ходе контролирования и/или в ходе лечения. В некоторых воплощениях первая точка времени может быть точкой времени до того, как у субъекта диагностировано заболевание (например, когда субъект здоров), а второй точкой времени может быть точка времени после того, как у субъекта развилось заболевание (например, вторая точка времени может быть использована для диагностирования у субъекта заболевания). В некоторых воплощениях первая точка времени может быть точкой времени до того, как у субъекта диагностировано заболевание (например, когда субъект здоров), после которой субъекта контролируют, а второй точкой времени может быть точка времени после контролирования субъекта. В некоторых воплощениях первая точка времени может быть точкой времени после того, как у субъекта диагностировано заболевание, после чего проводят лечение субъекта, и вторая точка времени может быть точкой времени после проведения лечения; в таких случаях вторая точка времени может быть использована для оценки эффективности лечения (например, если генетическая(ие) мутация(и), обнаруженная(ые) в первой точке времени, уменьшаются в большом количестве или не обнаруживаются). В некоторых воплощениях лечение субъекта может

включать в себя введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

В одном из воплощений соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф может быть использовано одно или в комбинации с одним или более другими формами лечения для лечения субъекта со злокачественной опухолью. Например, соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты могут быть использованы также в комбинации с одной или более дополнительными противораковыми терапиями, например хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или введением противоракового агента, который работает по тому же или другому механизму действия. В одном из воплощений лечение субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную злокачественную опухоль, соединением формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом в комбинации с одной или более дополнительными терапиями, например хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или введением противоракового агента, может иметь повышенную терапевтическую эффективность по сравнению с лечением того же субъекта или аналогичного субъекта соединением формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии.

Соответственно, в одном из воплощений в данном документе предложены способы лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающие введение субъекту (1) терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии, или (2) терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в комбинации с одной или более дополнительными противораковыми терапиями. В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту проводят вторую противораковую терапию в течение указанного периода

времени. В одном из воплощений второй противораковой терапией является введение второго противоракового агента.

Также в данном документе предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф для применения в комбинации с дополнительной противораковой терапией. Также в данном документе предложена дополнительная противораковая терапия для применения в комбинации с соединением формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом.

Также в данном документе предложено соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф для применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли совместно с дополнительной противораковой терапией. Также в данном документе предложена дополнительная противораковая терапия для применения в лечении BRAF-ассоциированной опухоли путем совместно с введением соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

В некоторых воплощениях субъекту проводят одну или более противораковых терапий, иных чем введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, до введения соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях одна или более противораковых терапий выбраны из хирургического вмешательства, и/или лучевой терапии, и/или введения противоракового 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 II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях лечение путем по меньшей мере частичной резекции опухоли сокращает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку) до введения одной или более доз соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лучевой терапии до введения соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лечению одним или более противораковыми агентами, иными чем соединение формулы I, формулы II или

формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, до введения соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях субъект имеет рак, который является рефрактерным или нетолерантным по отношению к предыдущей терапии.

Соответственно, в некоторых воплощениях в данном документе предложены способы лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль, включающие (1) проведение одной или более противораковых терапий указанному субъекту в течение определенного периода времени и (2) после (1) введение (а) соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в качестве монотерапии или (б) соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в комбинации с одной или более дополнительными противораковыми терапиями.

В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф можно вводить до проведения одной или более противораковых терапий (например, хирургического вмешательства, лучевой терапии и/или введения противоракового 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 II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лучевой терапии после введения соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях нуждающийся в этом субъект может быть подвергнут лечению соединением формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом до введения одного или более противораковых агентов, иных чем соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений

Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

Соответственно, в некоторых воплощениях в данном документе предложены способы лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль, включающие (1) введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени и (2) после указанного периода времени проведение одной или более противораковых терапий. Например, нуждающемуся в этом субъекту можно вводить одну или более доз соединения формулы I, формулы II или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени и затем подвергнуть по меньшей мере частичной резекции опухоли. В некоторых воплощениях лечение одной или более дозами соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа сокращает размер опухоли (например, опухолевой нагрузки) до по меньшей мере частичной резекции опухоли. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В некоторых воплощениях любого из описанных выше способов дополнительная

противораковая терапия представляет собой хирургическое вмешательство, лучевую терапию и/или введение противоракового агента, который работает по тому же или другому механизму действия.

Не ограничивающие примеры дополнительных противораковых агентов, которые могут быть использованы в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, включают дополнительные ингибиторы киназ, иные чем соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, в том числе ингибиторы MEK (митоген-активируемая протеинкиназа/регулируемая внеклеточными сигналами киназа), ингибиторы BRAF (например, ингибиторы BRAF, иные чем соединение формулы I, II или III), ингибиторы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), ингибиторы HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2) и/или HER3 (рецептор эпидермального фактора роста человека 3), ингибиторы SHP2 (протеин-тирозинфосфатаза с доменом гомологии Src2), ингибиторов Axl, ингибиторы PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), ингибиторы SOS1, ингибиторы пути сигнальной трансдукции, ингибиторы иммунных контрольных точек, модуляторы пути апоптоза, цитотоксические химиотерапевтические средства, терапевтические средства, направленно воздействующие на ангиогенез, и агенты, направленно воздействующие на иммунную систему, включая иммунотерапию.

В одном из воплощений противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов представляет собой направленно воздействующий терапевтический агент. В данном документе "направленно воздействующий терапевтический агент" относится к молекуле, которая блокирует рост раковых клеток, мешая целенаправленно специфическим молекулам, необходимым для канцерогенеза и роста опухоли, а не просто мешая всем быстро делящимся клеткам (например, при традиционной цитотоксической химиотерапии), и включает, но без ограничения, терапевтические агенты, направленно воздействующие на рецепторную тиразинкиназу, ингибиторы пути сигнальной трансдукции (например, ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK, ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (“ингибиторы PI3K”)) и модуляторы пути апоптоза.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически

приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор MEK. Не ограничивающие примеры ингибиторов MEK включают биниметиниб, траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб, рефаметиниб, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамид (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид (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)-дион (TAK-733). Дополнительные примеры ингибиторов MEK включают соединения, раскрытые в WO 03/077914, WO 2005/023759, WO 2005/051301, US 7,517,994, US 7,732,616, WO 2005/051906, WO 2005/051302, WO 2005/051300 и WO 2007/044084. В некоторых воплощениях ингибитор MEK представляет собой биниметиниб.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой другой ингибитор BRAF, иной чем соединение формулы I, формулы II или формулы III. Не ограничивающие примеры других ингибиторов BRAF включают энкорафениб, дабрафениб и вемурафениб, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамид (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид (PLX8394). Дополнительные примеры ингибиторов BRAF известны в данной области.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов представляет собой ингибитор EGFR. Не ограничивающие примеры ингибиторов EGFR включают цетуксимаб (Erbitux®), панитумумаб (Vectibix®), осимертиниб (мерелектиниб, Tagrisso®), эрлотиниб (Tarceva®), гефитиниб (Iressa®), нецитумумаб (Portrazza™), нератиниб (Nerlynx®), лапатиниб (Tykerb®), вандетаниб (Caprelsa®), бригатиниб (Alunbrig®) и ингибиторы EGFR, раскрытые в публикациях PCT №№ WO 2019/071351 и WO 2017/117680, которые оба во всей их полноте включены в данное описание посредством ссылки. Дополнительные примеры ингибиторов EGFR известны в данной области.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически

приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор HER2 и/или HER3. Не ограничивающие 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-этинилфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил]окси]-N-гидрокси-гептанамид (CUDC-101), мубритиниб, 6-[4-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE788), ирбинитиниб (тукатиниб), позиотиниб, 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), дасатиниб и босутиниб.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор SHP2. Не ограничивающие примеры SHP2 ингибиторов включают 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин (SHP099), [3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил]метанол (RMC-4550) RMC-4630, TNO155 и соединения, раскрытые в WO 2015/107493, WO 2015/107494, WO 2015/107495, WO 2019/075265, PCT/US2019/056786 и PCT/IB2020/053019.

В некоторых воплощениях соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят в комбинации с ингибитором MEK и ингибитором SHP2, например любым одним из ингибиторов MEK и ингибиторов SHP2, раскрытых в данном документе. В некоторых воплощениях соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят в комбинации с ингибитором MEK, который представляет собой биниметиниб, и ингибитором SHP2, например ингибитором SHP2, раскрытым в данном документе.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор Axl. Не ограничивающие примеры ингибиторов Axl включают бемцентиниб, YW327.6S2 (моноклональное антитело),

GL2I.T (рецептор-приманка), 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-7Нпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-бензолацетонитрил (SGI-7079), гилтеритиниб, босутиниб, карбозантиниб, сунитиниб, форетиниб, 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-(морфолинометил)-1Н-пиррол-2-ил)метилен)-2-оксоиндолин-5-ил)метил)тиазолидин-2,4-дион (S49076) и соединения, раскрытые в WO 2020/047184.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор SOS1. Не ограничивающие примеры ингибиторов SOS1 включают те, которые раскрыты в публикации PCT № WO 2018/115380, которая во всей ее полноте включена в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор PI3K. Не ограничивающие примеры включают бупарлисиб (BKM120), алпелисиб (BYL719), самотолисиб (LY3023414), 8-[(1R)-1-[(3,5-дифторфенил)амино]этил]-N,N-диметил-2-(морфолин-4-ил)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамид (AZD8186), теналисиб (RP6530), вокталисиба гидрохлорид (SAR-245409), гедатолисиб (PF-05212384), панулисиб (P-7170), таселисиб (GDC-0032), *транс*-2-амино-8-[4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF-04691502), дувелисиб (ABBV-954), N2-[4-оксо-4-[4-(4-оксо-8-фенил-4Н-1-бензопиран-2-ил)морфолин-4-иум-4-илметокси]бутирил]-L-аргинил-глицил-L-аспартил-L-серина ацетат (SF-1126), пактилисиб (GDC-0941), 2-метил-1-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-6-(морфолин-4-ил)-1Н-бензимидазол-4-карбоновую кислоту (GSK2636771), иделалисиб (GS-1101), умбралисиба тозилат (TGR-1202), пактилисиб (GDC-0941), компанлисиба 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-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он (AZD-8835), 5-[6,6-диметил-4-(морфолин-4-ил)-8,9-дигидро-6Н-[1,4]оксазино[4,3-e]пурин-2-

ил]пиримидин-2-амин (GDC-0084), эверолимус, рапамицин, перифозин, сиролимус и темсиролимус.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом 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, II или III или его фармацевтически приемлемой солью сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой антительное терапевтическое средство (например, моноклональное антитело, конъюгированное антитело). В некоторых воплощениях антительное терапевтическое средство представляет собой бевацизумаб (Mvasti™, Avastin®), трастузумаб (Herceptin®), авелумаб (Bavencio®), ритуксимаб (MabThera™, Rituxan®), эдреколомаб (Panorex), даратумумаб (Darzalex®), оларатумаб (Lartruvo™), офатумумаб (Arzerra®), алемтузумаб (Campath®), цетуксимаб (Erbitux®), ореговомаб, пембролизумаб (Keytruda®), динутиксимаб (Unituxin®), обинутузумаб (Gazyva®), тремелимумаб (CP-675,206), рамуцирумаб (Cyramza®), ублитуксимаб (TG-1101), панитумумаб (Vectibix®), элотузумаб (Empliciti™), нецитумумаб (Portrazza™), сирмтузумаб (UC-961), ибритумомаб (Zevalin®), исатуксимаб (SAR650984), нимотузумаб, фресолимумаб (GC1008), лирилумаб (INN), могамулизумаб (Poteligeo®), фиклатузумаб (AV-299), деносумаб (Xgeva®), ганитумаб, урелумаб, пидилизумаб, аматуксимаб, блинатумомаб (AMG103; Blincyto®) или мидостаурин (Rydapt).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом 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®), мирветуксимаб соравтазин (IMGN853) или анетумаб равтанзин.

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

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой цитокиновое терапевтическое средство. В некоторых воплощениях цитокиновое терапевтическое средство представляет собой терапевтическое средство на основе интерлейкина 2 (IL-2), терапевтическое средство на основе интерферона альфа (IFNα), 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 альдеслейин (Proleukin®). В некоторых воплощениях терапевтическое средство на основе IFNα 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, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство включает один или более ингибиторов 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 тремелимумаб (CP-675,206). В некоторых воплощениях ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda®), ниводумаб (Opdivo®) и RN888. В некоторых воплощениях ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®) или дурвалумаб (Imfinzi™).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой иммунотерапевтическое средство на основе мРНК. В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство на основе мРНК представляет собой CV9104 (смотри, 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, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой онколитическое вирусное терапевтическое средство В некоторых воплощениях онколитическое вирусное терапевтическое средство представляет собой талимоген лахерпарепвек (T-VEC; Imlygic®).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом 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 B (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-T (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, гепкортеспенлисимут-L (Hepko-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, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом 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 (смотри, например, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой RGSH4K или NEO-PV-01. В некоторых воплощениях противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых воплощениях вакцина на основе ДНК представляет собой маммаглобин-А ДНК-вакцину (смотри, например, Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

В некоторых воплощениях иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой клеточное иммунотерапевтическое средство (например, адоптивное Т-клеточное иммунотерапевтическое средство, дендритно-клеточное иммунотерапевтическое средство, терапию с использованием естественных 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 CAR-T-клеточное иммунотерапевтическое средство. В некоторых воплощениях CAR-T-клеточное иммунотерапевтическое средство представляет собой тисагенлеклейцел (Kymriah™).

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой цитотоксическое химиотерапевтическое средство. Не ограничивающие 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, метотрексат, 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 противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов представляет собой иммунотерапевтическое средство, направленно воздействующее на ангиогенез. Не ограничивающие примеры терапевтических средств, направленно воздействующих на ангиогенез, включают афлиберцепт и бевацизумаб.

В некоторых воплощениях противораковый агент, который может быть использован в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, включает модуляторы пути апоптоза (например, обатаклакс).

В некоторых воплощениях противораковое иммунотерапевтическое средство, которое может быть использовано в комбинации с соединением формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой лучевую терапию. Не ограничивающие примеры лучевой терапии включают дистанционную лучевую терапию (например, дистанционную терапию с использованием киловольтажных рентгеновских лучей или мегавольтажных рентгеновских лучей) или внутреннюю лучевую терапию. Внутренняя лучевая терапия (которая также называется брахитерапией) может включать применение, например, низкодозовой внутренней лучевой терапии или высокодозовой внутренней лучевой терапии. Низкодозовая внутренняя лучевая терапия включает, например, введение небольших радиоактивных гранул (также называемых зернами) 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. В воплощениях, где опухоль представляет собой опухоль ЦНС, лучевая терапия может включать в себя лучевую терапию всего головного мозга (WBRT) или стереотактическую радиохирургию (SRS), такую как Cyberknife®, XKnife®, Gamma knife® или ExacTrac®.

В некоторых воплощениях противораковая терапия, которая может быть использована в комбинации с соединением формулы I, II или III или его

фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом согласно любому из описанных выше способов, представляет собой хирургическое вмешательство. Не ограничивающие примеры хирургического вмешательства включают, например, открытое хирургическое вмешательство или минимально инвазивное хирургическое вмешательство. Хирургическое вмешательство может включать в себя, 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.

В некоторых воплощениях дополнительное терапевтическое средство включает в себя любое одно из перечисленных выше терапий или противораковых агентов, которые являются стандартными в лечении раковых заболеваний, где рак имеет мутацию BRAF.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят ингибитор MEK (например, любой из ингибиторов MEK, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений ингибитор MEK представляет собой биниметиниб. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят ингибитор BRAF (например, любой из ингибиторов BRAF, раскрытых в данном документе, включая второе соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемые солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят ингибитор EGFR (например, любой из ингибиторов EGFR, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений опухоль представляет собой рак легкого.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят ингибитор HER2 и/или HER3 в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят ингибитор Axl (например, любой из ингибиторов Axl, раскрытых в данном документе, включая соединения

формулы I и соединения, иные чем соединения формулы I) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят ингибитор SOS1 (например, любой из ингибиторов SOS1, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят ингибитор сигнальной трансдукции (например, любой из ингибиторов сигнальной трансдукции, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят ингибитор иммунных контрольных точек (например, любой из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36,

37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят модулятор пути апоптоза (например, любой из модуляторов пути апоптоза, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе) включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят цитотоксическое химиотерапевтическое средство (например, любое из цитотоксических

химиотерапевтических средств, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят терапевтическое средство, направленно воздействующее на ангиогенез (например, любое из терапевтических средств, направленно воздействующих на ангиогенез, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, и соединение Примера 82. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемые солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и

их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль (например, любую из BRAF-ассоциированных опухолей, описанных в данном документе), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени, где субъекту вводят агент, направленно воздействующий на иммунную систему (например, любой из агентов, направленно воздействующих на иммунную систему, раскрытых в данном документе) в течение указанного периода времени. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

Также в данном документе предложена фармацевтическая комбинация для лечения BRAF-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, содержащая (а) соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф и (б) по меньшей мере один дополнительный противораковый агент (например, любой из проиллюстрированных дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе или известных в данной области), где соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент приготовлены по отдельности для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения опухоли, где количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного противоракового

агент вместе являются эффективными в лечении; (2) применение такой комбинации для приготовления лекарственного средства для лечения опухоли; и (3) коммерческая упаковка или продукт, содержащая(ий) такую комбинацию в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и к способу лечения опухоли у нуждающегося в этом субъекта.

Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, относится к нефиксированной комбинации активных ингредиентов. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент приготовлены в виде раздельных композиций или дозировок, таких, чтобы их можно было вводить нуждающемуся в этом субъекту одновременно или раздельно с переменными промежутками времени, где такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме субъекта. Это также применимо к лечению с использованием коктейлей, например к введению трех или более активных ингредиентов. Аналогично, термин “комбинация”, когда он относится к соединению формулы I, формулы II или формулы III при применении в комбинации с другим противораковым агентом, относится к нефиксированной комбинации.

Соответственно, также в данном документе предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической комбинации для лечения указанной опухоли, содержащей (а) соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф и (б) дополнительный противораковый агент для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения опухоли, где количества соединения формулы I, формулы II или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа и дополнительного противоракового агента вместе являются эффективными в лечении опухоли. В одном из воплощений BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную опухоль, и дополнительный противораковый агент представляет собой противораковый агент, например любой из противораковых агентов, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительный противораковый агент вводят одновременно в виде раздельных дозировок. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват и дополнительный противораковый агент вводят в виде раздельных дозировок последовательно в любом порядке, например в суточных или перемежающихся дозировках, в совокупно терапевтически эффективных количествах. Дополнительные противораковые агенты можно вводить с одной или более дозами соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции, как части одной и той же лекарственной формы или отдельных лекарственных форм, одинаковыми или разными путями введения и/или по одинаковым или разным схемам введения согласно стандартной фармацевтической практике, известной специалистам в данной области. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой злокачественную BRAF-ассоциированную опухоль (т.е. BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак представляет собой BRAF-ассоциированный рак ЦНС, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой BRAF-ассоциированный метастатический рак, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатическую меланому, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический колоректальный рак, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых

воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой метастатический рак яичника, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный метастатический рак представляет собой интракраниальное LMD или экстракраниальное LMD, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированный рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль ЦНС, и фармацевтическая комбинация содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, или соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы I представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений соединение формулы II выбрано из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67. 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В одном из воплощений

соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

В некоторых воплощениях любого из способов, описанных в данном документе, субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль (например, доброкачественную, злокачественную или метастатическую опухоль), где субъект был подвергнут лечению предшествующим терапевтическим средством или стандартным терапевтическим средством (например, лечению одним или более противораковыми агентами, иными чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, и/или лучевой терапией, и/или хирургическим вмешательством), где указанная BRAF-ассоциированная опухоль стала рефрактерной или невосприимчивой к указанной предыдущей терапии. В некоторых воплощениях субъект имеет BRAF-ассоциированную опухоль (например, локально запущенную или метастатическую опухоль), для которой нет стандартной терапии. В одном из воплощений способ включает в себя введение соединения формулы I, выбранное из соединений Примеров 1-80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединений Примеров 81-86. В одном из воплощений способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений способ включает в себя введение соединения формулы II, выбранное из соединений Примеров 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82. В одном из воплощений способ включает в себя введение соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений способ включает в себя введение соединения формулы III, выбранное из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов и соединения Примера 82.

Соответственно, в одном из воплощений в данном документе предложен способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированную опухоль, где субъекта ранее лечили одним или более противораковыми терапевтическими средствами (например, противораковым агентом, лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством), включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

Различные BRAF-мутированные опухоли не обязательно имеют общие

механизмы резистентности к ингибиторам BRAF, и существуют ограниченные исследования первичных опухолей головного мозга, описывающие задействованные механизмы резистентности. Yao, TW et al. (Oncotarget 8(1):583-595, 2017) и Ywo, Z., et al. (*Cancer Cell* 28(3):370-383, 2015) обнаружили гиперактивацию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) в резистентных к ингибиторам BRAF клеточных линиях глиомы, и лечение ингибиторами EGFR совместно с ингибитором BRAF показало многообещающие результаты по преодолению резистентности к ингибитору BRAF в клетках глиомы взрослых и педиатрических субъектов. В отношении клеток рака щитовидной железы резистентность к ингибитору BRAF во многом обусловлена передачей сигналов HER3, общим молекулярным путем, участвующим в генезе глиомы; поэтому добавление ингибиторов HER киназы к лечению ингибитором BRAF также может быть полезным для лечения опухолей головного мозга (Montero-Conde et al., Cancer Discov 3(5):520-533, 2013). Дополнительно, Yao, TW et al. (Oncotarget 8(1):583-595, 2017) обнаружили повышенную экспрессию и активность Axl по отношению к клеткам, резистентным к ингибитору BRAF, с супрессией BRAF-V600E глиомы с использованием ингибиторов Axl. В том же исследовании, ресенситизация клеток, резистентных к ингибитору BRAF, после отмены ингибитора BRAF в течение 48 часов свидетельствует о том, что периодическое применение ингибитора BRAF может снижать резистентность к ингибитору BRAF (Yao et al. (Oncotarget 8(1):583-595, 2017). В WO 2013/070996, который во всей его полноте включен в данное описание посредством ссылки, раскрыт способ лечения пролиферативного заболевания (например, рака, например меланомы), включающий супрессию резистентности к лечению ингибитором BRAF энкорафенибом путем введения энкорафениба по схеме периодического введения доз. Ma, XH et al. (J Clin Invest 124(3):1406-1417, 2014) предложили положительную регуляцию эндоплазматической ретикулумной стресс-индуцированной аутофагии в качестве механизма резистентности к ингибитору BRAF, a Levy, JM et al. (Cancer Discov 4(7):773-780, 2014) показали клиническое и радиографическое улучшение при добавлении ингибитора аутофагии хлороквина у субъекта с ганглиоглиомой ствола головного мозга, у которого она прогрессировала при лечении вемурафенибом.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатическую меланому (например, BRAF-мутантную метастатическую меланому) получил лечение ингибитором BRAF (например, ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или

полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили 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). В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатическую меланому (например, BRAF-мутантную метастатическую меланому) получил лечение ингибитором BRAF (например, иным чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф) и ингибитором MEK до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733). В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили энкорафенибом и биниметинибом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили дабрафенибом и траметинибом. В одном из воплощений субъект ранее лечили вемурафенибом и кобиметинибом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному

предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатическую меланому (например, BRAF-мутантную метастатическую меланому) получил лечение одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатическую меланому (например, BRAF-мутантную метастатическую меланому), получил лечение одним или более ингибиторами PI3K до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили одним или более ингибиторами PI3K, выбранными из бупарсилиба (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-карбоксамида (AZD8186), теналисиба (RP6530), вокталисиба 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-иум-4-илметокси]бутирил]-L-аргинил-глицил-L-аспартил-L-серина ацетата (SF-1126), пактилисиба (GDC-0941), 2-метил-1-[2-метил-3-(трифторметил)бензил]-6-(морфолин-4-ил)-1H-бензимидазол-4-карбоновой кислоты (GSK2636771), иделалисиба (GS-1101), умбралисиба тозилата (TGR-1202), пактилисиба (GDC-0941), компанлисиба гидрохлорида (BAY 84-1236), дактолисиба (BEZ-235), 1-(4-[5-[5-амино-6-(5-*трет*-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразин-2-ил]-1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]пиперидин-1-

ил)-3-гидроксипропан-1-она (AZD-8835), 5-[6,6-диметил-4-(морфолин-4-ил)-8,9-дигидро-6H-[1,4]оксазино[4,3-e]пурин-2-ил]пиримидин-2-амина (GDC-0084) эверолимуса, рапамицина, перифосина, сиролимуса и темсиролимуса. В одном из воплощений субъекта ранее лечили бупарсилибом или алпелисибом, одним или в комбинации. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатическую меланому (например, BRAF-мутантную метастатическую меланому) получил лечение ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба и пембролизумаба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатическую меланому (например, BRAF-мутантную метастатическую меланому), получил лечение ингибитором BRAF (например, иным чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф), ингибитором MEK и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например,

ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранными из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1). В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатическую меланому (например, BRAF-мутантную метастатическую меланому), получил лечение одним или более алкилирующими агентами до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили один или более алкилирующими агентами, выбранными из темозоломида, фотемустина, ломустина и кармустина. В одном из воплощений субъекта ранее лечили темозоломидом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение

указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемая соль сольват или полиморф, ингибитором MEK и ингибитором EGFR до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили энкорафенибом, биниметинибом и цетуксимабом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили дабрафенибом, траметинибом и панитумумабом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом

или полиморфом. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил 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). В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение цетуксимабом или панитумумабом до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В некоторых воплощениях субъект, имеющий а BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба, и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба или панитумумаба, и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами, такими как Nordic FLOX (фторурацил, фолиновая кислота и оксалиплатин), до лечения соединением формулы II или его фармацевтически

приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR и ингибитором BRAF до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил 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). В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, и ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили энкорафенибом и цетуксимабом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили вемурафенибом и панитумумабом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили дабрафенибом и панитумумабом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором MEK и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его

фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1). В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором MEK, который представляет собой биниметиниб, и ингибиторами иммунных контрольных точек ниволумабом и ипилимумабом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором MEK биниметинибом и ингибитором иммунных контрольных точек пембролизумабом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором MEK биниметинибом и ингибитором иммунных контрольных точек авелумабом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором MEK траметинибом и ингибиторами иммунных контрольных точек ниволумабом и ипилимумабом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например, ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном из

воплощений субъекта ранее лечили ниволумабом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение оксалиплатином, иринотеканом, FOLFOXIRI (оксалиплатин, иринотекан и фторурацил), FOLFIRI (фолиновой кислотой, фторурацилом и иринотеканом) или CAPEOX (капецитабин и оксалиплатин) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение антительным терапевтическим средством и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение антительным терапевтичесикм средством, которое представляет собой бевацизумаб, и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение бевацизумабом и иринотеканом, бевацизумабом и FOLFOXIRI (оксалиплатин,

иринотекан и фторурацил) или бевацизумабом и FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR, ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, формулы II или формулы III, и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба, ингибитором BRAF, выбранным из ингибиторов BRAF, выбранных из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, ингибитором BRAF, который представляет собой вемурафениб, и цитотоксическим химиотерапевтическим агентом, который представляет собой иринотекан. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический

колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба, и одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами. В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, и цитотоксическим химиотерапевтическим агентом, который представляет собой иринотекан или FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан). В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение хирургическим вмешательством до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение хирургическим вмешательством с последующим лечением ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, ингибитором MEK и ингибитором EGFR до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили хирургическим вмешательством и ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным

из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили хирургическим вмешательством и ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий BRAF-ассоциированный метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение лучевой терапией (например, лучевой терапией всего головного мозга или стереотактическим радиохирургическим вмешательством) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический колоректальный рак (например, BRAF-мутантный метастатический колоректальный рак), получил лечение лучевой терапией (например, лучевой терапией всего головного мозга или стереотактическим радиохирургическим вмешательством) с последующим лечением ингибитором BRAF, ингибитором MEK и ингибитором EGFR до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом,

или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили лучевой терапией и ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили хирургическим вмешательством и ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический немелкоклеточный рак легкого (например, BRAF-мутантный метастатический немелкоклеточный рак легкого), получил лечение одним или более ингибиторами EGFR до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили одним или более ингибиторами EGFR, независимо выбранными из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили эрлотинибом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили гефитинибом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили эрлотинибом и гефитинибом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение

указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический немелкоклеточный рак легкого (например, BRAF-мутантный метастатический немелкоклеточный рак легкого), получил лечение ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720), и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901) 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба, и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба и панитумумаба, до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В некоторых воплощениях субъект, имеющий метастатический рак щитовидной железы (например, BRAF-мутантный метастатический рак щитовидной железы), получил лечение ингибитором BRAF (например, ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, формулы II, формул III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением

формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и ингибитором EGFR, выбранным из цетуксимаба, панитумумаба, осимертиниба, эрлотиниба, гефитиниба, нецитумумаба, нератиниба, лапатиниба, вандетаниба и бригатиниба. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба, до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений у субъекта развилось метастазирование в головной мозг в течение указанного предшествующего лечения.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированное LMD и ранее лечился ингибитором BRAF (например, ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф) и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и одним или более ингибиторами иммунных контрольных

точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированное LMD и ранее лечился ингибитором BRAF (например, ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф), ингибитором MEK и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733), и ингибитором иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1). В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба, и одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированное LMD и ранее лечился одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек (например, любым из ингибиторов иммунных контрольных точек, раскрытых в данном документе, например ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1) до

лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, независимо выбранными из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и авелумаба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился хирургическим вмешательством до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился лучевой терапией (например, лучевой терапией всего головного мозга или стереотактическим радиохирургическим вмешательством) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился одним или более ингибиторами цитотоксическими химиотерапевтическими агентами до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили одним или более цитотоксическими химиотерапевтическими агентами, независимо выбранными из цисплатина, пеметрекседа, винорелбина и паклитаксела. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился ингибитором орнитиндекарбоксилазы до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением

формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект ранее получил лечение ингибитором орнитиндекарбоксилазы, который представляет собой эфлорнитин (в виде рацемата или D- или L-энантиомера). В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился алкилирующим агентом до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект ранее получил лечение алкилирующим агентом, выбранным из темозоломида, ломустина и кармустина. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился алкилирующим агентом и ингибитором орнитиндекарбоксилазы до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект ранее получил лечение алкилирующим агентом, выбранным из темозоломида, ломустина и кармустина, и ингибитором орнитиндекарбоксилазы, который представляет собой эфлорнитин (в виде рацемата или D- или L-энантиомера). В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился лучевой терапией (например, лучевой терапией всего головного мозга или стереотактическим радиохирургическим вмешательством) и алкилирующим агентом до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект ранее получил лечение лучевой терапией (например, лучевой терапией всего головного мозга или стереотактическим радиохирургическим вмешательством) и алкилирующим агентом, выбранным из темозоломида, ломустина и кармустина. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из

воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился антительным терапевтическим средством до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект ранее получил лечение антительным терапевтическим средством, который представляет собой бевацизумаб. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился хирургическим вмешательством и лучевой терапией до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени и 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился хирургическим вмешательством, лучевой терапией и алкилирующим агентом до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъекта ранее лечили хирургическим вмешательством, лучевой терапией (например, лучевой терапией всего головного мозга или стереотактическим радиохирургическим вмешательством) и алкилирующим агентом, выбранным из темозоломида, ломустина и кармустина. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился ингибитором BRAF (например, ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений 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 из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную глиому и ранее лечился ингибитором BRAF (например, ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф) и ингибитором MEK до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом. В одном из воплощений субъект ранее получал лечение ингибитором BRAF, выбранными из N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720), вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394), и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба, кобиметиниба, селуметиниба, пимасертиба, рефаметиниба, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (PD-325901), 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамида (CI-1040) и 3-[2(R),3-дигидроксипропил]-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-диона (TAK-733). В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба, и ингибитором MEK, выбранным из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений глиома представляет собой глиому 2 степени, 3 степени или 4 степени.

В одном из воплощений субъект имеет BRAF-ассоциированную ганглиоглиому ствола головного мозга и ранее лечился ингибитором BRAF (например, ингибитором BRAF, иным чем соединение формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф) до лечения соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, или соединением формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом.

В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба, вемурафениба, N-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илкарбонил)-2,4-дифторфенил]пропан-1-сульфонамида (PLX4720) и (3R)-N-(3-[[5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (PLX8394). В одном из воплощений субъекта ранее лечили ингибитором BRAF, выбранным из энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению.

Также в данном документе предложен способ лечения заболевания или расстройства, опосредованного BRAF, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции. Заболевания или расстройства, опосредованные BRAF, могут включать любое заболевание или состояние, которое напрямую или опосредованно связано с мутацией BRAF. В некоторых воплощениях заболевание представляет собой рак (например, BRAF-ассоциированный рак). В некоторых воплощениях рак представляет собой любое из раковых заболеваний или BRAF-ассоциированных раковых заболеваний, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак ЦНС, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях рак ЦНС представляет собой метастатический рак. В некоторых воплощениях рак ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. В некоторых воплощениях соединение формулы III выбрано из соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67 и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов и соединения Примера 82.

Хотя генетический базис опухолегенеза может варьироваться среди разных типов рака, клеточные и молекулярные механизмы, требующиеся для метастазирования, по-видимому, являются сходными для всех типов солидных опухолей. В ходе метастатического каскада раковые клетки теряют ингибирующие рост ответные реакции, испытывают изменения адгезивности и продуцируют ферменты, которые могут разрушать внеклеточные компоненты матрикса. Это приводит к открeплению

опухолевых клеток от первоначальной опухоли, инфильтрации в кровоток через вновь образованные сосуды, миграции и экстравазации опухолевых клеток в благоприятных отдаленных местах, где они могут образовывать колонии. Несколько генов были идентифицированы как промоторы или супрессоры метастазирования.

Соответственно, также данном документе предложены способы лечения, ингибирования, предупреждения, способствования предупреждению или снижения симптомов метастазирования BRAF-ассоциированного рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф используют в комбинации с другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак с метастазированием в головной мозг, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений рак представляет собой метастатическую меланому с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический колоректальный рак с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак яичника с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой нейробластому с метастазированием в головной мозг, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений субъекта ранее лечили другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к

указанному предшествующему лечению. В одном из воплощений субъекта лечат соединением формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом в комбинации с другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом.

Также в данном документе предложены способы ингибирования метастазирования у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф используют в комбинации с другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак с метастазированием в головной мозг, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений рак представляет собой метастатическую меланому с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический колоректальный рак с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак яичника с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой нейробластому с метастазированием в головной мозг, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений субъекта ранее лечили другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предшествующему лечению. В

одном из воплощений субъекта лечат соединением формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом в комбинации с другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений противораковое лечение представляет собой введение противоракового агента. В одном из воплощений противораковый агент выбран из одного или более ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов Axl, 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 из воплощений противораковый агент представляет собой ингибитор MEK. В одном из воплощений ингибитор MEK выбран из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба. В одном из воплощений ингибитор MEK представляет собой биниметиниб.

Используемый в данном документе термин “лечение метастазирования” означает сокращение размера, снижение прогрессирования и/или дальнейшего распространения одного или более метастазов.

Также в данном документе предложены способы ингибирования метастазирования у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф используют в комбинации с другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак с метастазированием в головной мозг, и способ включает в себя введение соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений рак представляет собой метастатическую меланому с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический колоректальный рак с

метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак яичника с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы с метастазированием в головной мозг. В одном из воплощений рак представляет собой нейробластому с метастазированием в головной мозг, и способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений субъекта ранее лечили другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к указанному предыдущему лечению. В одном из воплощений субъекта лечат соединением формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом в комбинации с другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений противораковое лечение представляет собой введение противоракового агента. В одном из воплощений противораковый агент выбран из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов Axl, 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 из воплощений противораковый агент представляет собой ингибитор MEK. В одном из воплощений ингибитор MEK выбран из биниметиниба, траметиниба и кобиметиниба. В одном из воплощений ингибитор MEK представляет собой биниметиниб.

Используемый в данном документе 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 выбор, идентификацию или диагностирование субъекта как имеющего BRAF-ассоциированный рак и введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, выбранному, идентифицированному или диагностированному как имеющему 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 II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, имеющему BRAF-ассоциированный рак. Снижение риска развития одного или более метастазов или одного или более дополнительных метастазов у субъекта, имеющего BRAF-ассоциированный рак, можно сравнивать с риском развития одного или более метастазов или одного или более дополнительных метастазов у субъекта до лечения или по сравнению с субъектом или популяцией субъектов, имеющих аналогичный или такой же BRAF-ассоциированный рак, которые не получали лечения или получали другое лечение.

Фраза “риск развития одного или более метастазов” означает риск, что у субъекта или у субъекта, имеющего первичную опухоль, разовьется дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в месте, отдаленном от первичной опухоли у субъекта или у субъекта за заданный период времени, где дополнительная опухоль включает в себя такие же или сходные раковые клетки, как и первичная опухоль. Способы снижения риска развития одного или более метастазов у субъекта или у субъекта, имеющего рак, описаны в данном документе.

Фраза “риск развития дополнительных метастазов” означает риск, что у субъекта или у субъекта, имеющего первичную опухоль и одну или более дополнительных опухолей в местах, отдаленных от первичной опухоли (где одна или более дополнительных опухолей включают в себя такие же или сходные раковые клетки, как и первичная опухоль), разовьется одна или более дополнительных опухолей, отдаленных от первичной опухоли, где дополнительные опухоли включают в себя такие же или сходные раковые клетки, как и первичная опухоль. Способы снижения риска развития дополнительного метастазирования описаны в данном документе.

Также в данном документе предложен способ лечения BRAF-ассоциированной опухоли, метастазирования BRAF-ассоциированной опухоли или их комбинации у

нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений субъект имеет по меньшей мере одно метастазирование или имеет риск развития по меньшей мере одного метастазирования. В одном из воплощений субъект имеет по меньшей мере одно метастазирование, где способ включает в себя введение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В одном из воплощений субъект имеет риск развития по меньшей мере одного метастазирования. В одном из воплощений субъект имеет риск развития по меньшей мере одного метастазирования, где указанный субъект имеет рак, выбранный из меланомы, колоректального рака, рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого или рака яичника. В одном из воплощений рак представляет собой BRAF-мутантный рак, например BRAF V600 мутантный рак, например BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D или BRAF V600R. В одном из воплощений субъекта ранее лечили другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений субъект стал рефрактерным к предыдущему лечению. В одном из воплощений субъекта лечат соединением формулы I, формулы II, формулы III или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом в комбинации с другим противораковым лечением, например хирургическим вмешательством (например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли), и/или лучевой терапией, и/или лечением противораковым агентом. В одном из воплощений противораковое лечение представляет собой введение противоракового агента, выбранного из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов SOS1, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов Axl, 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 из воплощений противораковый агент представляет собой ингибитор MEK. В одном из воплощений ингибитор MEK выбран из бинимстиниба, траметиниба и кобиметиниба.

В некоторых воплощениях субъекту вводят один или более агентов для

ослабления побочных эффектов лечения (например, один или более кортикостероидов, антагонистов серотонина, антагонистов допамина, ингибиторов NK-1, каннабиноидов, противотревожных лекарственных средств (например, лоразепама или диазепама), антибиотиков, противогрибковых агентов, колониестимулирующий фактор, восполнителей железа, прокрит, эпоэтин альфа, дабрепоэтин альфа, противорвотных средств, диуретиков, NSAID (нестероидных противовоспалительных средств), анальгетиков, метотрексат, антидиуретиков, пробиотиков, лекарственных средств от кровяного давления, агентов против тошноты, слабительных и т.д.).

В одном из воплощений BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой доброкачественную опухоль, и соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф можно использовать отдельно или в комбинации с одной или более другими формами лечения субъекта с доброкачественной опухолью.

В некоторых воплощениях субъект имеет опухоль ЦНС, и ему вводят один или более агентов для ослабления одного или более симптомов, ассоциированных с опухолью ЦНС, включая, но без ограничения, припадки, тошноту, головные боли, расфокусированное зрение, потерю зрения, потерю равновесия, изменения мелкой моторики и сонливость. Примеры таких агентов для ослабления одного или более симптомов, ассоциированных с опухолью ЦНС, включают кортикостероиды, противосудорожные лекарственные средства (например, каннабидиол, габапентин или прегабалин), лекарственные средства от боли (например, NSAID, ацетаминофен) и агенты против тошноты.

Также предложен способ ингибирования активности киназы BRAF в клетках млекопитающих, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы I, формулы II или формулы III. В некоторых воплощениях приведение в контакт осуществляют *in vitro*. В некоторых воплощениях приведение в контакт осуществляют *in vivo*. В некоторых воплощениях приведение в контакт осуществляют *in vivo*, где способ включает в себя введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, имеющему клетку, имеющую активность киназы BRAF. В некоторых воплощениях клетка представляет собой раковую клетку. В некоторых воплощениях раковая клетка представляет собой любой рак, как описано в данном документе. 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).

Также предложен способ ингибирования активности киназы BRAF в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы I, формулы II или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях приведение в контакт осуществляют *in vitro*. В некоторых воплощениях приведение в контакт осуществляют *in vivo*, где способ включает в себя введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа млекопитающему, имеющему клетку, имеющую активность киназы BRAF. В некоторых воплощениях клетка представляет собой раковую клетку млекопитающего. В некоторых воплощениях раковая клетка млекопитающего представляет собой любой рак, как описано в данном документе. В некоторых воплощениях раковая клетка млекопитающего представляет собой BRAF-ассоциированную раковую клетку. В некоторых воплощениях клетка млекопитающего представляет собой клетку головного мозга.

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

Также в данном документе предложен способ ингибирования пролиферации клеток, *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клеток в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, или содержащей его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" соединения, его фармацевтической композиции или его фармацевтической комбинации представляет собой количество, достаточное для достижения каких-либо одного или более благотворных или желаемых результатов. Что касается профилактического применения, благотворные или желаемые 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, благотворные или желаемые 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 методами. 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 (MRI). Опухоли ЦНС, такие как опухоли головного мозга, могут быть измерены путем комбинирования MRI-сканирования и путем мониторинга неврологических показателей. Рост опухоли головного мозга обычно ассоциируется со снижением неврологических показателей. Обеспечение терапевтического эффекта также включает продление выживаемости субъекта или субъекта сверх ожидаемого при отсутствии лечения и/или облегчение до некоторой степени (или желательно устранение) одного или более признаков или симптомов, ассоциированных с раком. В одном из воплощений лечение субъекта или субъекта соединением или комбинацией по изобретению продлевает выживаемость сверх ожидаемой в отсутствие лечения на 1 или более месяцев, например на 3 или более месяцев, например на 6 или более месяцев, например на 1 или более лет, например на 2 или более лет, например на 3 или более лет, 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 клеток. Обеспечение терапевтического эффекта также включает снижение массы опухоли. Обеспечение терапевтического эффекта также включает вынуждение рака уйти в ремиссию. Терапевтически эффективное количество можно вводить за одно или более введений. Для целей этого изобретения, дозировочное

терапевтически эффективное количество соединения или содержащей его фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения либо напрямую, либо опосредованно. Как понимается в клиническом контексте, дозировочное терапевтически эффективное количество соединения или содержащей его фармацевтической композиции может достигаться в сочетании с другим терапевтическим средством. Так, “терапевтически эффективное количество” можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических средств (например, одного или более противораковых агентов), и единственный агент может считаться введенным в терапевтически эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими агентами желаемый результат может быть достигнут или достигается. 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 желательно устранения) одного или более признаков или симптомов, ассоциированных с раком. Терапевтическая или фармакологическая эффективность доз и схем введения может быть также охарактеризована как способность индуцировать, усиливать, поддерживать или продлевать контролирование заболевания и/или общую выживаемость у субъектов с этими специфическими опухолями, которая может быть измерена как продление времени до прогрессирования заболевания.

В одном из воплощений субъекта, которого лечат согласно любому из способов, раскрытых в данном документе, можно оценивать согласно одному или более стандартным критериям ответной реакции, известным в данной области, включающим RECIST (Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение, например RECIST версия 1.0, RECIST версия 1.1 и модифицированная версия RECIST 1.1 (mRECIST 1.1)), RANO-BM (Оценка ответа на лечение в нейро-онкологии метастазов головного мозга), Macdonald, RANO-LMD и NANO (Неврологическая оценка в нейроонкологии). В одном из воплощений любого из указанных критериев опухоль оценивают путем проведения визуализирующего исследования (например, MRI, CT, MDCT или PET). В одном из воплощений ответ на лечение оценивают в соответствии с RECIST версия 1.1, где: полный ответ (CR) определяют как полное исчезновение всех опухолевых очагов

поражения; частичный ответ (PR) определяют как снижение суммы измерений опухоли по меньшей мере на 30%; прогрессирующее заболевание (PD) определяют как увеличение по меньшей мере на 20% суммы измерений опухоли (причем развитие новых очагов поражения или существенное прогрессирование нецелевых очагов поражения также определяют как PD), где увеличение по меньшей мере на 5 мм от исходного значения оценивают как PD; и стабильное заболевание (SD) определяют как отсутствие достаточного сокращения, чтобы претендовать на PR, и отсутствие достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая в качестве эталона наименьшую сумму диаметров во время лечения. В одном из воплощений оценки включают интракраниальный ответ (оценивается в соответствии с модифицированной версией RECIST с использованием усиленной гадолинием MRI), экстракраниальный ответ, скорость общего ответа, частота контроля заболевания (DCR), продолжительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS).

В одном из воплощений субъект имеет опухоль ЦНС и имеет по меньшей мере одну измеримую интракраниальную опухоль. В одном из воплощений по меньшей мере одна измеримая интракраниальная опухоль измерена методом MRI или CT.

“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 по скану CT (толщина среза скана CT не более 5 мм); измерение 10 мм циркулем по клиническому обследованию; 20 мм по рентгенограмме органов грудной клетки.

При использовании в качестве фармацевтических средств соединения формулы I, формулы II или формулы III, включая их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, можно вводить в форме фармацевтической композиции. Эти композиции могут быть приготовлены способом, известным в фармацевтической области, и их можно вводить различными путями 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, ингаляцией или инсуффляцией порошков или аэрозолей, в том числе посредством небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Пероральное введение может включать в себя лекарственную форму, приготовленную для введения один раз в сутки или дважды в сутки (BID). Парентеральное введение включает в себя внутривенное, внутриартериальное, подкожное, интраперитонеальное,

внутримышечное или инъекционное или инфузионное введение; 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 пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными.

Также в данном документе предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (эксципиентами). Например, фармацевтическая композиция, приготовленная с использованием соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых воплощениях композиция является подходящей для местного введения. При изготовлении композиций, предложенных в данном документе, активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают внутрь такого 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 быть 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 для перорального введения. В некоторых воплощениях композиция представляет собой твердый пероральный препарат. В некоторых воплощениях композиция приготовлена в виде таблетки или капсулы.

Также в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции, содержащие соединение

формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в качестве активного ингредиента, могут быть приготовлены путем тщательного смешивания соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа с фармацевтическим носителем согласно стандартным фармацевтическим методам компаундирования. Носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого пути введения (например, перорального, парентерального). В некоторых воплощениях композиция представляет собой твердую пероральную композицию.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители известны в данной области. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, published by American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain.

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

При приготовлении композиций в пероральной лекарственной форме может быть использована любая обычная фармацевтическая среда. Так, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, корригенты, консерванты, стабилизаторы, окрашивающие агенты и т.п.; для твердых пероральных препаратов, например в виде порошков, капсул и таблеток, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связывающие вещества, разрыхлители и т.п. Подходящие связывающие вещества включают, без ограничения, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, зерновые подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант, или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п. 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, и другие

ингредиенты могут быть добавлены для увеличения растворимости или консервации. Инъекционные суспензии или растворы могут быть приготовлены также с использованием водных носителей наряду с подходящими добавками. Фармацевтические композиции будут содержать, на дозировочную единицу, например таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную лошку и т.п., активный ингредиент в количестве, необходимом для доставки терапевтически эффективного количества, как описано в данном документе.

Композиции, содержащие соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, могут быть приготовлены в стандартной лекарственной форме, каждая из которых 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 унитарных дозировок для субъектов-людей и других субъектов, каждая из которых содержит предопределенное количество активного вещества (т.е. соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа), рассчитанное на достижение желаемого терапевтического эффекта, совместно с подходящим фармацевтическим эксципиентом.

В некоторых воплощениях композиции, предложенные в данном документе, содержат от примерно 5 мг до примерно 50 мг активного ингредиента. Специалист в данной области поймет, 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 в данном документе, содержат от примерно 50 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. Специалист в данной области поймет, 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 в данном документе, содержат примерно 10 мг, примерно 20

мг, примерно 80 мг или примерно 160 мг активного ингредиента.

В некоторых воплощениях композиции, предложенные в данном документе, содержат от примерно 500 мг до примерно 1000 мг активного ингредиента. Специалист в данной области поймет, что это воплощает соединения или композиции, содержащие от примерно 500 мг до примерно 550 мг, от примерно 550 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 650 мг, от примерно 650 мг до примерно 700 мг, от примерно 700 мг до примерно 750 мг, от примерно 750 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 850 мг, от примерно 850 мг до примерно 900 мг, от примерно 900 мг до примерно 950 мг или от примерно 950 мг до примерно 1000 мг активного ингредиента.

Суточная дозировка соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа может варьироваться в широком диапазоне от 1,0 до 10000 мг на взрослого человека в сутки или выше, или в любом диапазоне в пределах этого диапазона. Для перорального введения композиции предпочтительно предоставляют 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 миллиграммов активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки субъекту, подлежащему лечению. Терапевтически эффективное количество лекарственного средства обычно обеспечивается при уровне дозировки от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1000 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне в этом диапазоне. Предпочтительно, диапазон составляет от примерно 0,5 до примерно 500 мг/кг массы тела в сутки или любой диапазон в этом диапазоне. Более предпочтительно, от примерно 1,0 до примерно 250 мг/кг массы тела в сутки или любой диапазон в этом диапазоне. Более предпочтительно, от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг массы тела в сутки или любой диапазон в этом диапазоне. В одном примере диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 50,0 мг/кг массы тела в сутки или любое количество или диапазон в этом диапазоне. В другом примере диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 15,0 мг/кг массы тела в сутки или любой диапазон в этом диапазоне. 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 II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в сутки или в однократной суточной дозе.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок,

и его, как правило, вводят в терапевтически эффективном количестве. Оптимальные дозировки для введения легко могут быть определены специалистами в данной области. Следует понимать, следовательно, что количество соединения, фактически вводимого, обычно будет определять лечащий врач, и оно будет варьироваться в соответствии с релевантными обстоятельствами, включая режим введения, фактически вводимое соединение, сила действия препарата, состояние, подлежащее лечению, и прогрессирование болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным субъектом, подлежащим лечению, включающие ответную реакцию субъекта, возраст, вес, диету, время введения и тяжесть симптомов субъекта, будут приводить к необходимости корректировки дозировок.

В некоторых воплощениях соединения, предложенные в данном документе, можно вводить в количестве в диапазоне от примерно 1 мг/кг до примерно 100 мг/кг. В некоторых воплощениях соединение, предложенное в данном документе, можно вводить 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. Например, в одном из воплощений схема введения доз заключает в себе введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа один раз в сутки в течение определенного периода времени 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель, затем следует период 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель без лечения и повторение цикла, пока субъекта лечат указанным соединением. В одном из воплощений схема введения доз заключает в себе введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение определенного периода времени 4 недели, затем следует период две недели без лечения и повторение цикла, пока субъекта лечат указанным соединением. В одном из воплощений схема введения доз заключает в себе введение соединения формулы I, формулы II или формулы

III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение периода времени 1 неделя, затем следует период 1 неделя без лечения и повторение цикла, пока субъекта лечат указанным соединением. В одном из воплощений схема введения доз заключает в себе введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение периода времени 2 недели, затем следует период 1 или 2 недели без лечения и повторение цикла, пока субъекта лечат указанным соединением. В одном из воплощений схема введения доз заключает в себе введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение периода времени 3 недели, затем следует период 1, 2 или 3 недели без лечения и повторение цикла, пока субъекта лечат указанным соединением. В одном из воплощений схема введения доз заключает в себе введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение периода времени 4 недели, затем следует период 1, 2, 3 или 4 недели без лечения и повторение цикла, пока субъекта лечат указанным соединением. В одном из воплощений схема введения доз заключает в себе введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение периода времени 5 недель, затем следует период 1, 2, 3, 4 или 5 недель без лечения и повторение цикла, пока субъекта лечат указанным соединением. В одном из воплощений схема введения доз заключает в себе введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в течение периода времени 6 недель, затем следует период 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель без лечения и повторение цикла, пока субъекта лечат указанным соединением. В любой из указанных схем прерывистого введения доз введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа осуществляют один раз в сутки (QD).

Специалист в данной области также поймет, что испытания как *in vivo*, так и *in vitro* с использованием подходящих, известных и общепризнанных клеточных и/или животных моделей, прогнозируют способность тестируемого соединение лечить или предупреждать данное расстройство.

Специалист в данной области также поймет, что клинические испытания на людях, включающие испытания впервые на человеке, испытания диапазона доз и эффективности, на здоровых субъектах и/или субъектах, страдающих данным расстройством, могут быть выполнены в соответствии со способами, известными в

клинической и медицинской областях.

В данном документе предложены фармацевтические наборы, полезные, например, в лечении BRAF-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как рак, которые содержат один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в данном документе. Такие наборы могут дополнительно содержать, при желании, один или более различных традиционных компонентов фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет очевидно специалистам в данной области. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток, включающие в себя указание количеств компонентов, подлежащих введению, руководства по введению и/или руководства по смешиванию компонентов, также могут входить в набор.

ПРИМЕРЫ

Нижеследующие примеры иллюстрируют изобретение.

Биологические примеры

Пример A

Анализ на фермент BRAF V600E и V600K

Для B-Raf был конфигурирован анализ конкурентного вытеснения, в котором отслеживается количество флуоресцентно меченного “трейсера”, связанного с B-Raf посредством TR-FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением) от Eu-меченного антитела к метке, также связанного с B-Raf. Для полноразмерного анализа FLAG-меченого B-Raf (V600E) смеси состояли из 25 мМ K^+HEPES, pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,01% Triton X-100, 1 мМ DTT (дитиотрейтол), 2% DMSO (из соединения), 50 нМ Tracer 1710 (ThermoFisher, PR9176A), 0,5 нМ Eu анти-FLAG (M2)-криптат Ab (Cisbio, 61FG2KLB) и 5 нМ полноразмерного, по N-концу FLAG-меченого B-Raf(V600E) (Origene Technologies, TP700031. Когда B-Raf(V600K) анализировали, были сделаны следующие замены: 15 нМ Tracer 178 (ThermoFisher, PV5593), 2 нМ Eu-анти-GST Ab (ThermoFisher, PV5595) и 5 нМ по N-концу GST-меченого B-Raf(V600K) (331-end, SignalChem, B08-12DG). Соединения обычно разводили в DMSO в 11-точечном диапазоне дозирования, созданном с использованием протокола 3-кратных последовательных разведений при максимальной дозе 10 мкМ. Анализ проводили в 384-луночных полистирольных малообъемных необработанных белых микротитровальных 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 (типично 22°C) в течение 60 мин и затем считывали на микропланшетридере PerkinElmer EnVision с использованием стандартных TRF установок (λ_{Ex} = 320 нм, λ_{Em} = 615 и 665 нм). Соотнесенные импульсы (665 нм/615 нм) преобразовывали в процент от контроля (POC) с использованием следующего уравнения:

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

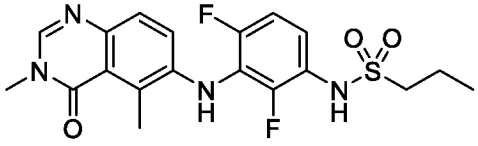
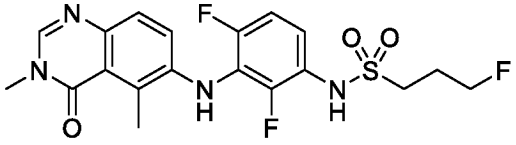
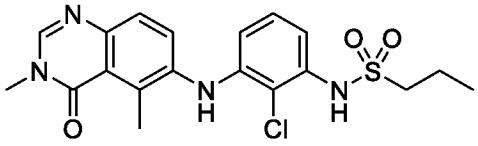
где:

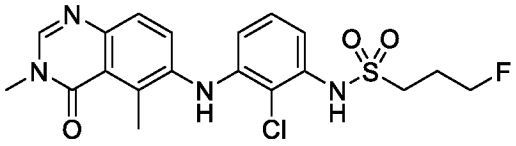
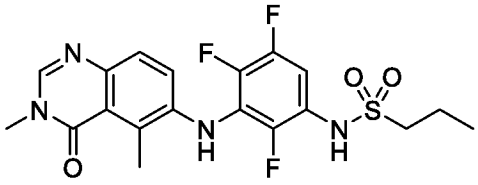
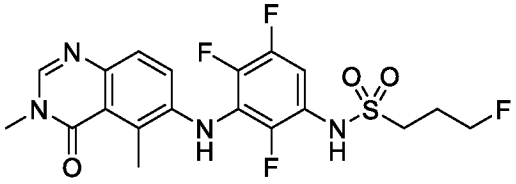
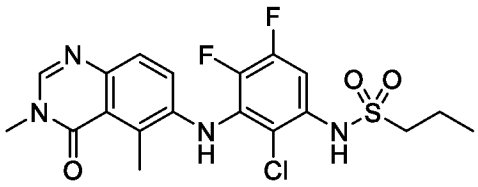
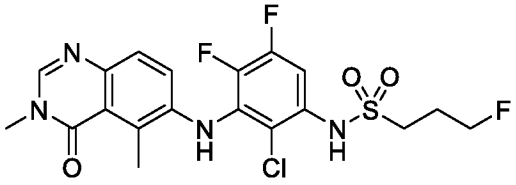
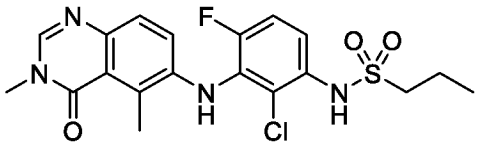
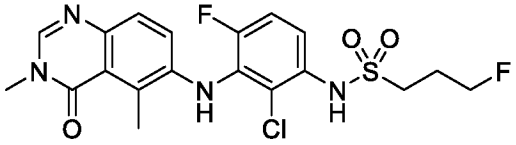
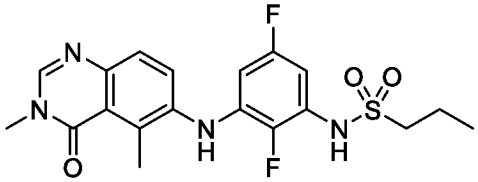
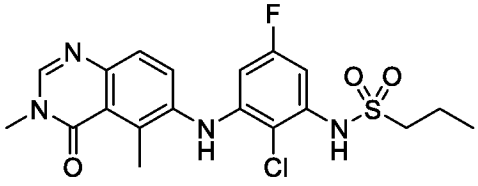
$\bar{X}_{max}$ Средние неингибированные контроли

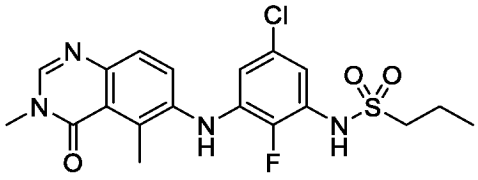
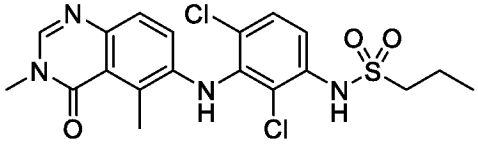
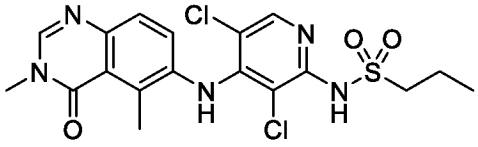
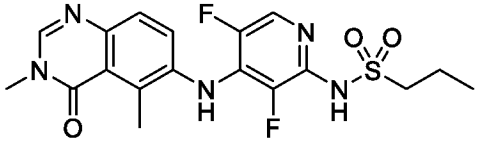
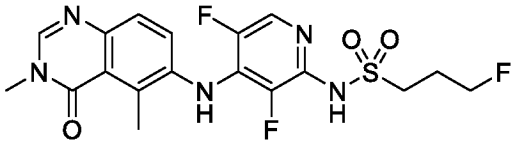
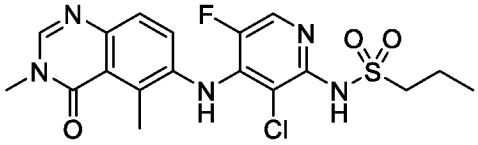
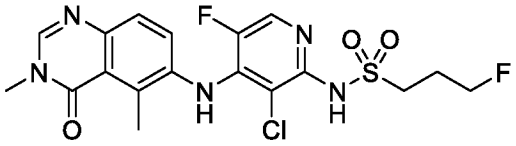
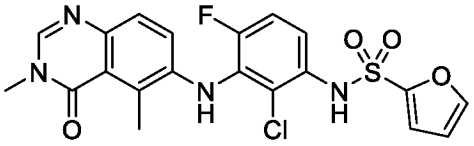
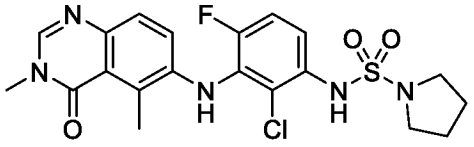
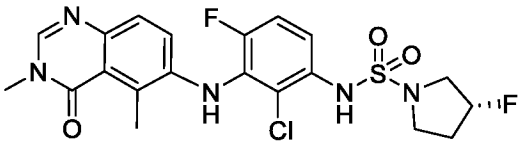
$\bar{X}_{min}$ Средний фон

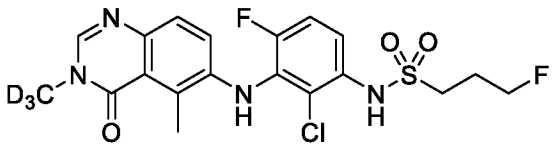
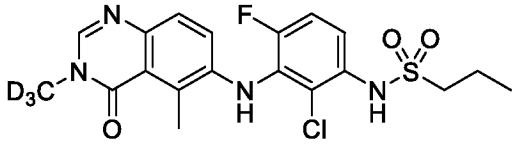
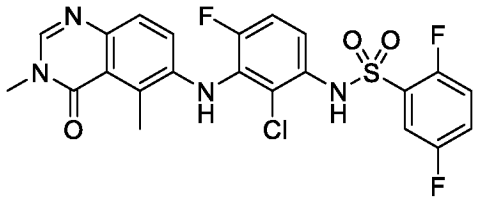
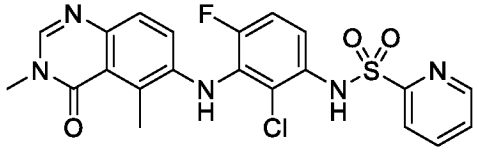
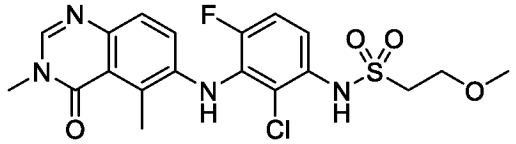
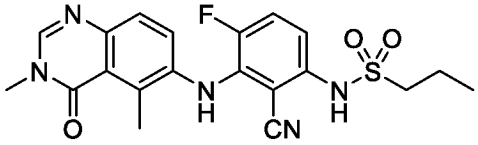
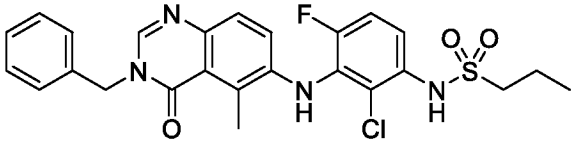
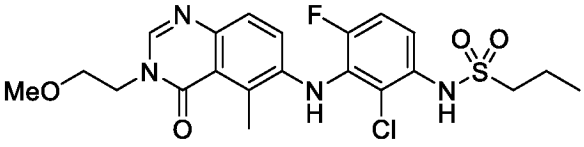
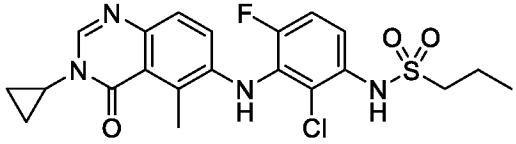
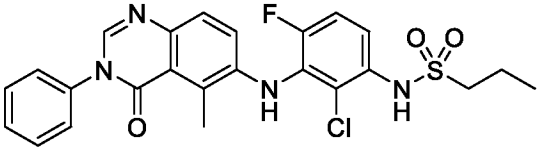
4-Параметрическая логистическая модель представляла собой аппроксимацию к POC-данным для каждого соединения. Исходя из этой аппроксимации оценивали IC_{50}, и она определяется как концентрация соединения, при которой кривая наилучшего соответствия пересекает 50 POC. Усредненные значения IC_{50} для соединений, раскрытых в данном документе, при тестировании в этом анализе представлены в Таблице A.

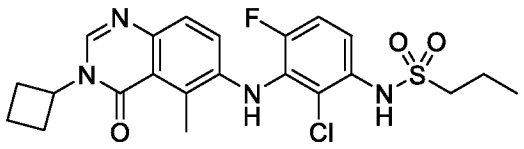
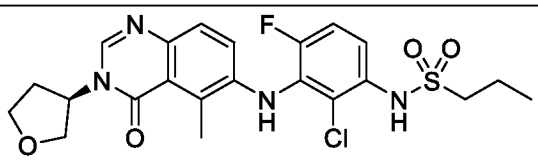
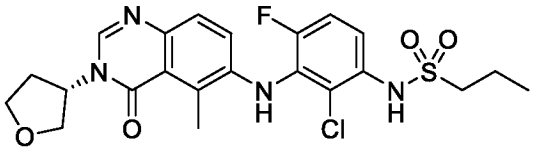
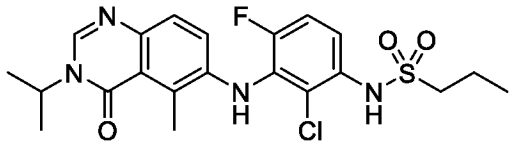
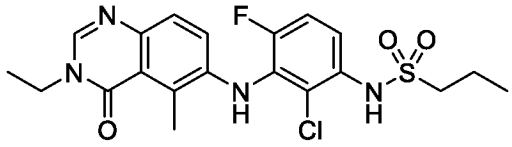
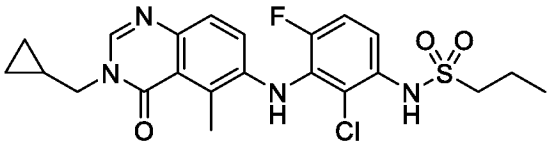
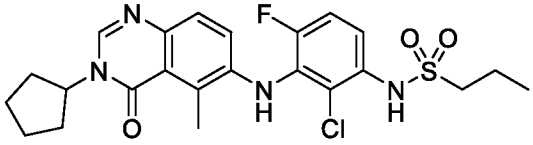
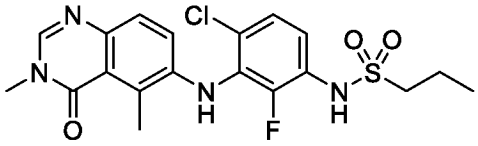
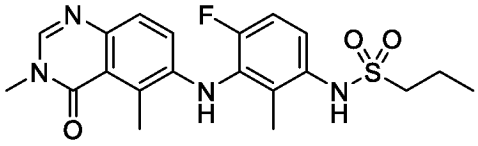
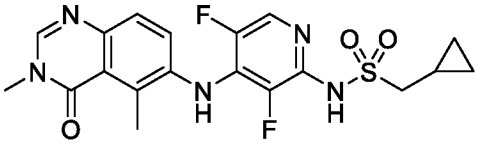
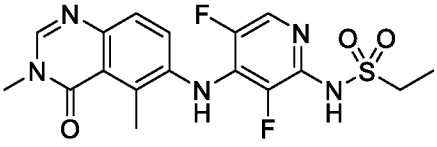
Таблица A

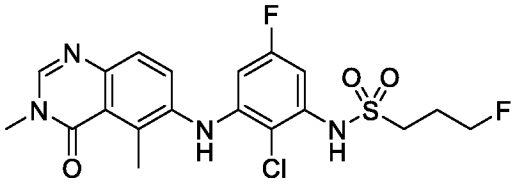
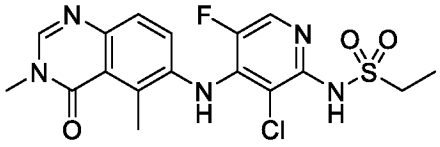
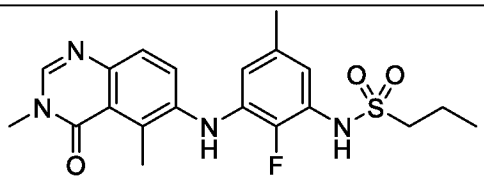
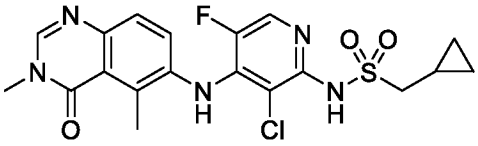
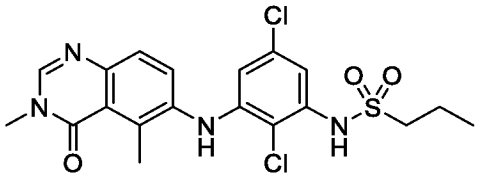
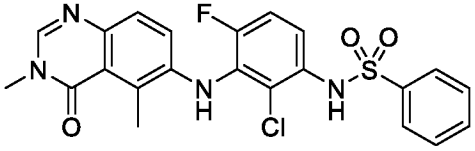
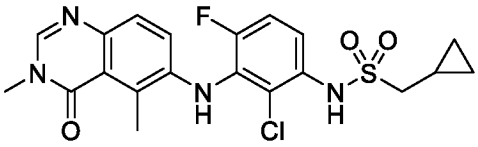
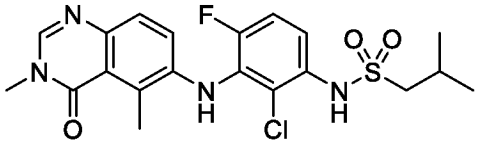
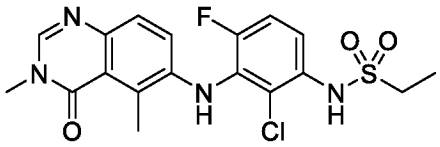
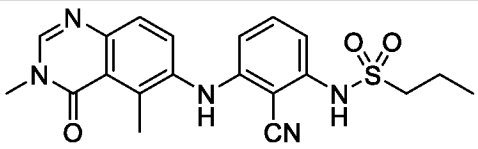
Пр. №	**Структура**	**Фермент BRAF V600E IC_{50} (нМ)**	**Фермент BRAF V600K IC_{50} (нМ)**
1		42,7	8,5
2		14,25	
3		70,55	

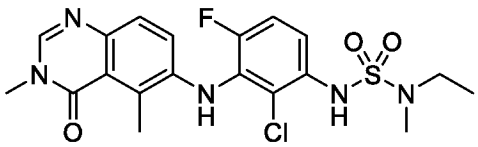
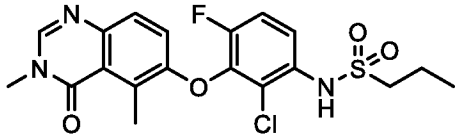
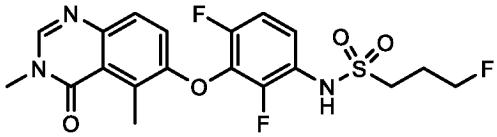
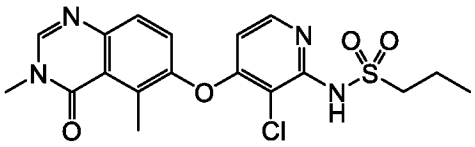
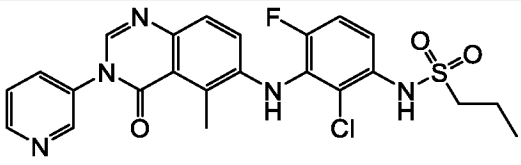
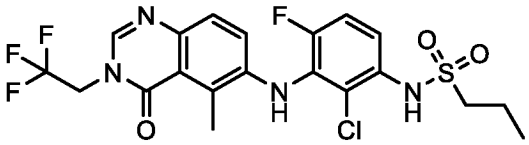
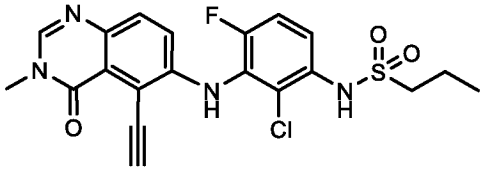
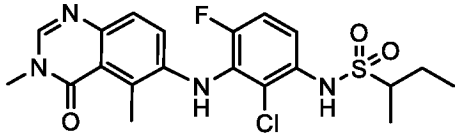
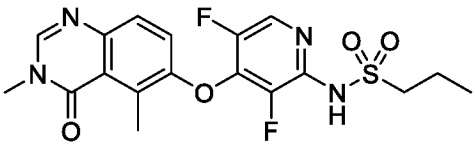
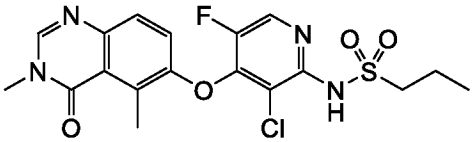
4		16,1	8,1
5		6,25	
6		1,75	
7		1,3	2,2
8		1,45	
9		19,7	6,5
10		4,25	2,7
11		16,1	
12		9,75	

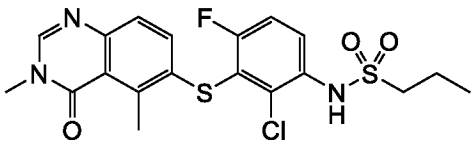
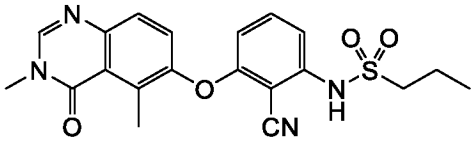
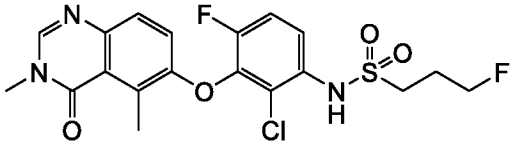
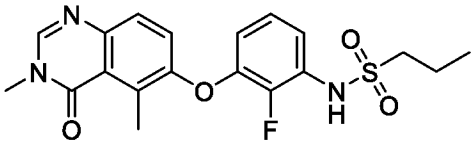
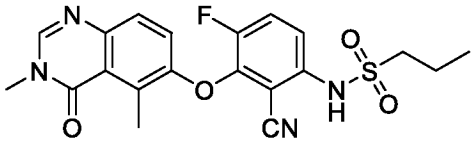
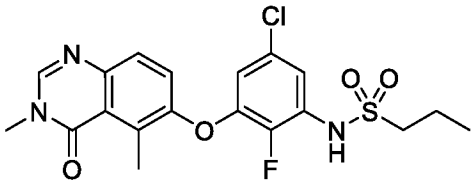
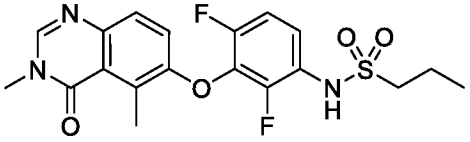
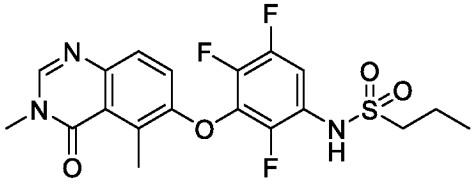
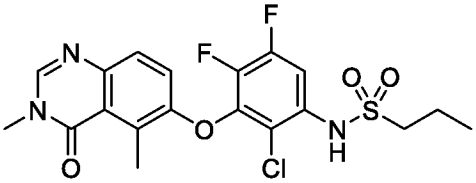
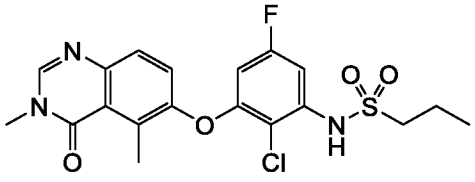
13		4,6	
14		13,95	
15		4,55	
16		17	
17		9,7	
18		7,85	
19		6,2	
20		0,7	
21		34,7	
22		13,65	

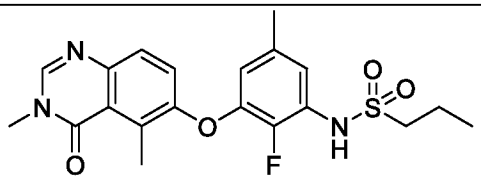
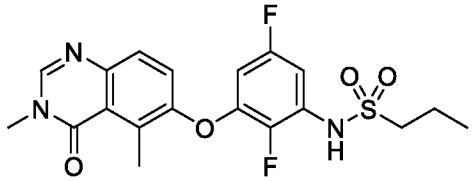
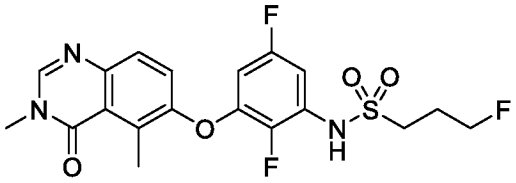
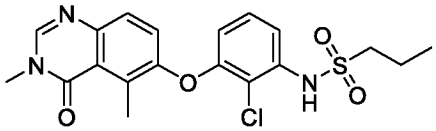
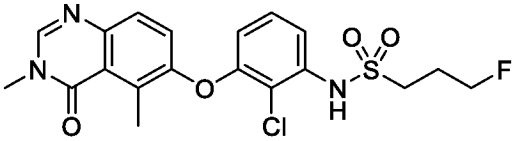
23		3,25	2,7
24		9,05	
25		0,34	
26		49,2	
27		206,9	
28		2,0	
29		173,95	
30		45,5	
31		25,1	
32		92,7	

33		24	
34		8,9	
35		24,5	
36		26,4	
37		5,5	
38		28,3	
39		52,6	
40		43,85	
41		2819	
42		60,3	
43		259,5	

44		6,05	
45		136,9	
46		147,8	
47		41,7	
48		3	
49		3,95	
50		66,1	
51		63,4	
52		226,4	
53		9,4	

54		188,1	
55		5,4	3,1
56		12,95	
57		96,05	
58		35,5	
59		3,4	
60		9,25	
61		97,65	
62		15,8	
63		2,8	2,4
64		10,4	

65		92,4	
66		4,08	
67		2,0	2,8
68		33	
69		0,46	
70		2,55	
71		16,4	
72		7,7	
73		1,55	
74		3,55	

75		74,85	
76		5,1	
77		4,25	
78		10,75	
79		8,55	
80		20,75	

Пример B

Анализ проницаемости MDR1 LLC-PK1 и BCRP MDCKII

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.

Как положительный контроль, так и отрицательный контроль использовали для оценки функциональности P-gp или BCRP эффлюкса в анализах. Исходные растворы для аналитических контролей и тестируемого препарата подготавливали в DMSO в

конечных тестируемых концентрациях 10 и 1 мкМ соответственно. Конечная концентрация органических веществ в анализе составляла 1%. Все дозировочные растворы содержали 10 мкМ люцифера желтого для отслеживания целостности клеточного монослоя LLC-PK1 или MDCKII.

Для определения переноса из апикальной в базально-латеральную часть (из A в B) 75 мкл тестируемого препарата в буфере переноса добавляли на апикальную сторону индивидуальных трансвелов, и 250 мкл базально-латеральных сред, без соединения или люцифера желтого, добавляли к каждую лунку. Для определения переноса из базально-латеральной в апикальную часть (из B в A) 250 мкл тестируемого препарата в буфере переноса добавляли к каждую лунку, и 75 мкл буфера переноса, без соединения или люцифера желтого, добавляли к каждому трансвелу. Все тесты выполняли в трех повторах, и каждое соединение тестировали в отношении переноса из апикальной в базально-латеральную и из базально-латеральной в апикальную часть. Планшеты инкубировали в течение 2 часов на шейкере Lab-Line Instruments Titer Orbital Shaker (VWR, West Chester, PA) при 50 об/мин и 37°C с 5% CO_2. Все культуральные планшеты извлекали из инкубатора, и 50 мкл среды извлекали из апикальной и базально-латеральной части каждой лунки и добавляли к 150 мкл 1 мкМ лабеталола в смеси 2:1 ацетонитрил (ацетонитрил):H_2O об./об.

Планшеты считывали с использованием флуориметра Gemini Fluorometer Molecular Devices (Sunnyvale, CA) для оценки концентраций люцифера желтого при длинах волн возбуждения/эмиссии 425/535 нм. Эти значения принимали, когда было обнаружено, что они ниже 2% притока из апикальной в базально-латеральную часть и 5% притока из базально-латеральной в апикальную часть сквозь монослои MDR1-трансфицированных клеток LLC-PK1 или BCRP-трансфицированных клеток MDCKII. Планшеты запечатывали, и содержимое каждой лунки анализировали методом ЖХ-МС/МС (жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия). Концентрации соединения определяли из отношений площадей пиков соединения к внутреннему стандарту (лабеталол) по сравнению с дозировочным раствором.

ЖХ-МС анализ

ЖХ-МС/МС система состояла из автосамплера HTS-PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC), HP1200 ВЭЖХ (Agilent, Palo Alto, CA) и системы захвата MDS Sciex 4000 Q Trap system (Applied Biosystems, Foster City, CA). Хроматографическое разделение аналита и внутреннего стандарта осуществляли при комнатной температуре с использованием колонки C18 (Kinetics®, 50 x 300 мм, размер частиц 2,6 мкм,

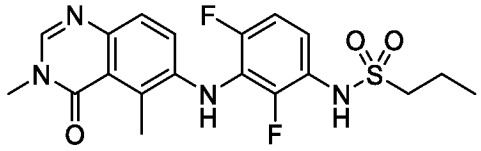
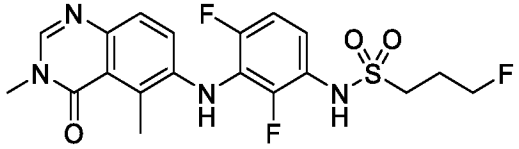
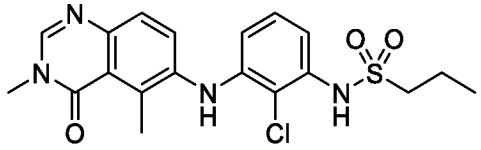
Phenomenex, Torrance, CA) в сочетании с условиями градиента с использованием подвижных фаз A (вода, содержащая 1% изопропилового спирта и 0,1% муравьиной кислоты) и B (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле). Общее время прогона, включая повторное уравновешивание, для единственного впрыскивания составляло 1,2 минуты. Масс-спектрометрическое детектирование аналитов осуществляли с использованием режима ионораспыления с регистрацией положительных ионов. Ответные реакции аналитов измеряли путем мониторинга множественных реакций (MRM) переходов, уникальных для каждого соединения (ион протонированного предшественника и выбранные ионы продукта для каждого тестируемого препарата и от *m/z* 329 до *m/z* 162 для лабеталола, внутреннего стандарта).

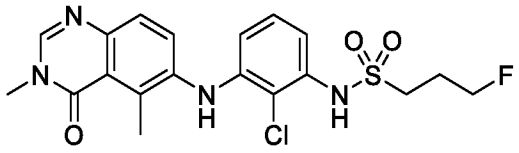
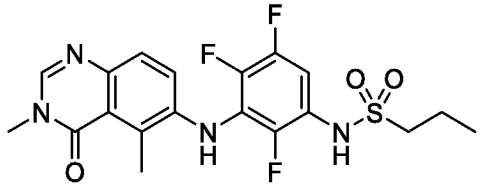
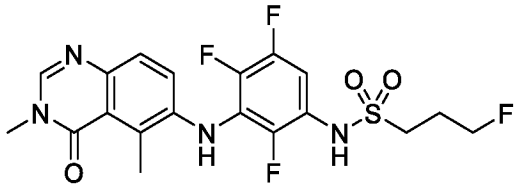
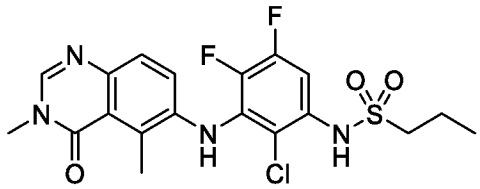
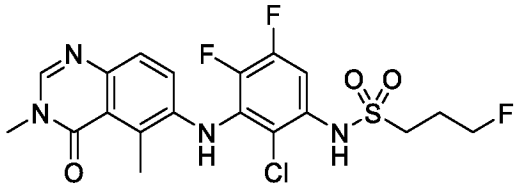
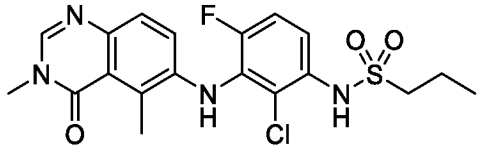
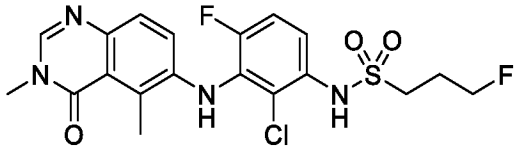
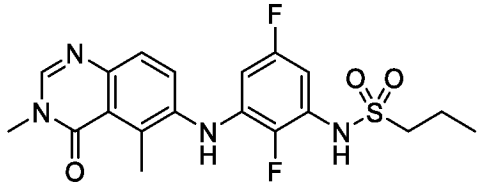
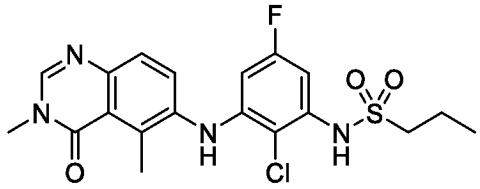
Коэффициент проницаемости (P_{app}) вычисляют из следующего уравнения:

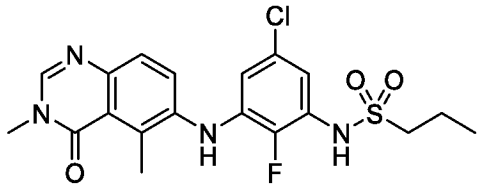
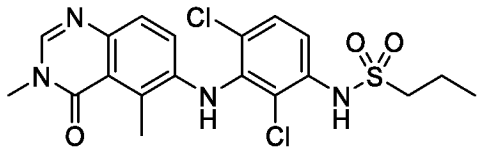
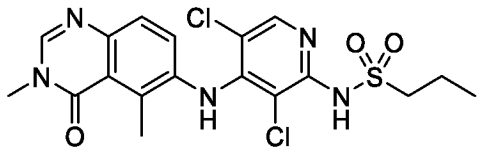
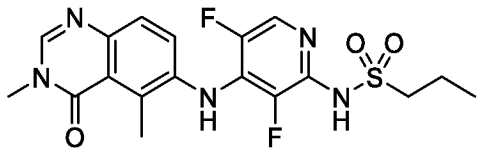
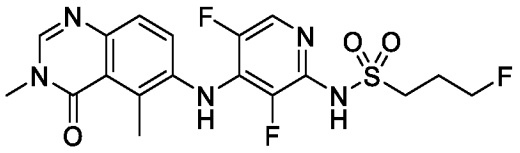
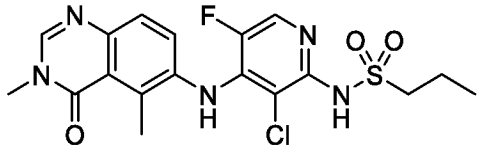
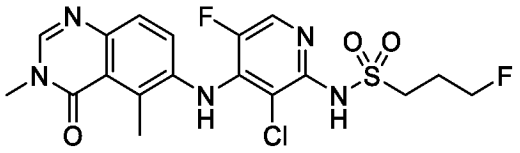
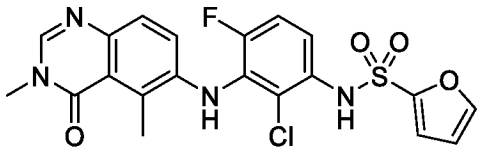
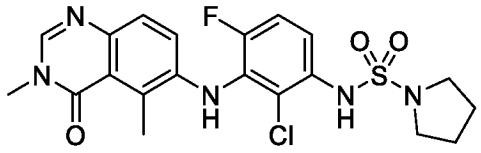
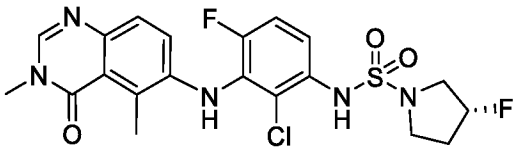
$P_{app} = [((C_d * V * (1x10^6))/(t * 0{,}12\ см^2 * C)]$

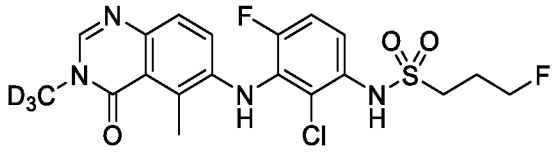
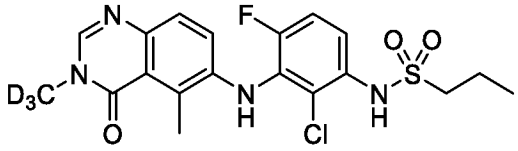
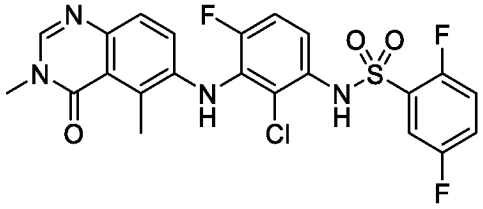
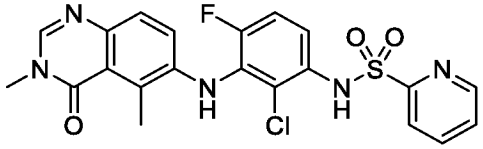
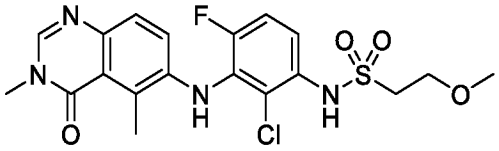
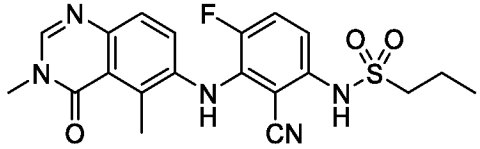
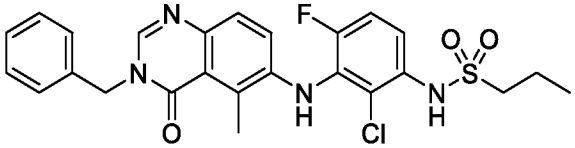
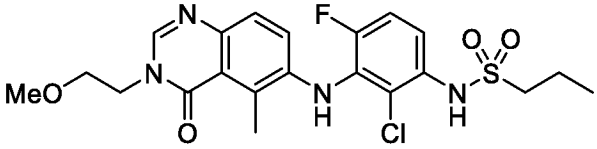
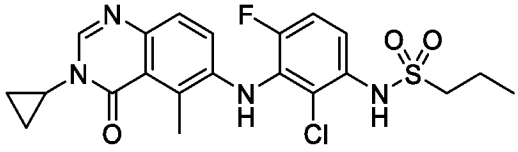
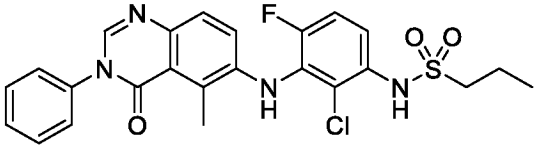
где C_d, V, t и C_0 означают детектированную концентрацию (мкМ), объем с дозировочной стороны (мл), время инкубирования (с) и начальная дозировочная концентрация (мкМ) соответственно. Вычисления для P_{app} делали для каждого повтора и затем усредняли. Коэффициенты проницаемости для соединений формулы I представлены в **Таблице B1**. В этом анализе соединение определяют как имеющее высокую проницаемость, если проницаемость более 8 x 10^{-6} см/с, соединение определяют как имеющее среднюю проницаемость, если проницаемость составляет от 2 x 10^{-6} см/с до 8 x 10^{-6} см/с, и соединение определяют как имеющее низкую проницаемость, если проницаемость менее 2 x 10^{-6} см/с.

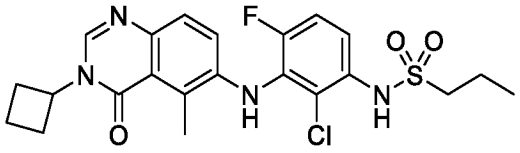
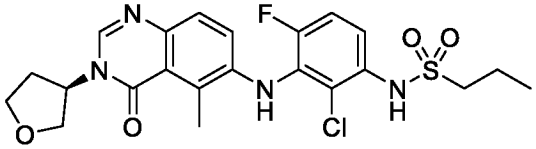
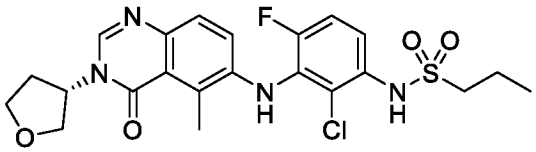
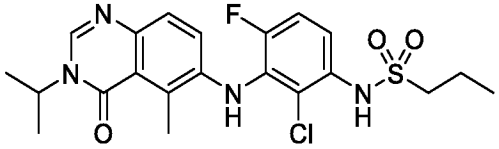
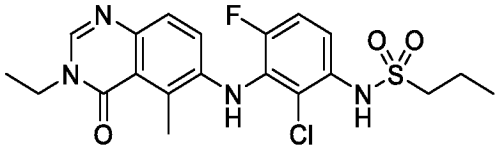
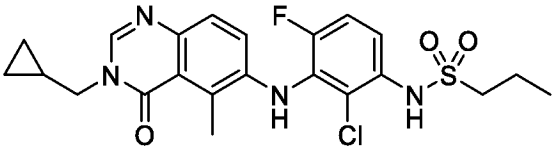
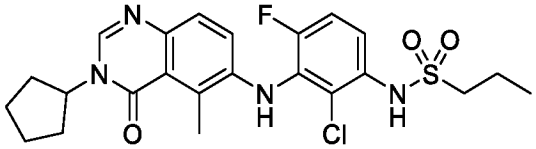
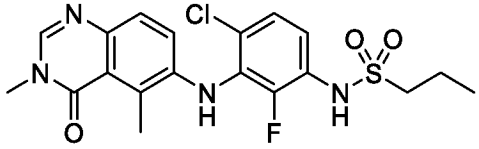
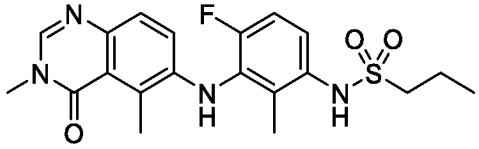
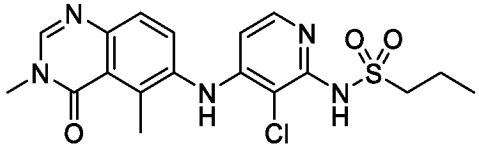
Таблица B1

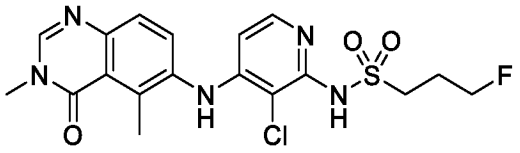
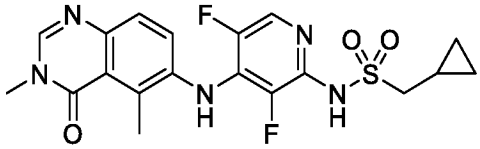
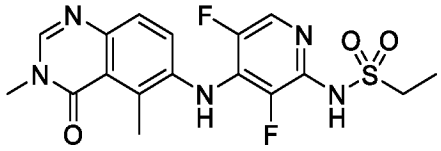
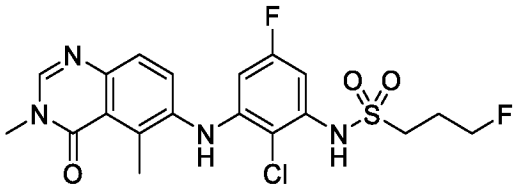
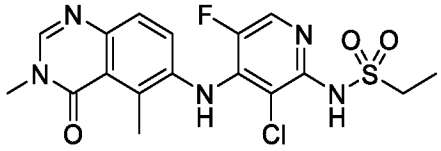
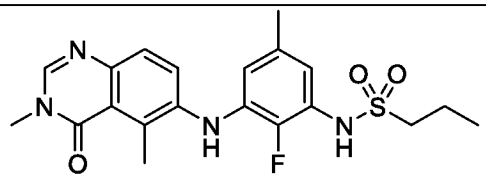
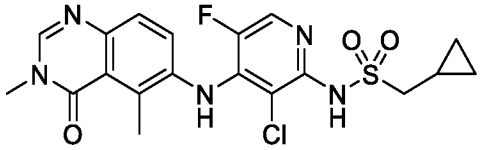
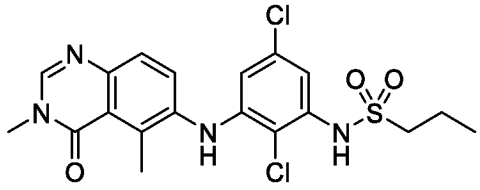
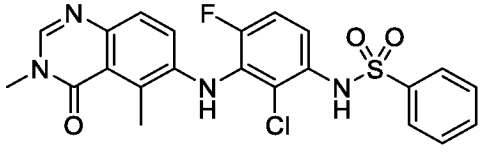
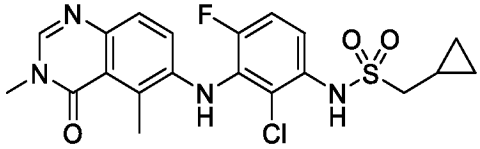
Пр. №	**Структура**	**Проницаемость (*10^{-6}см/с)**
1		34,86
2		30,11
3		25,82

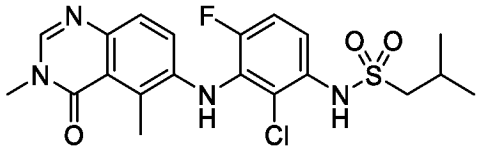
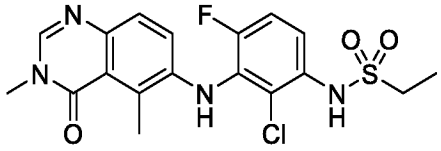
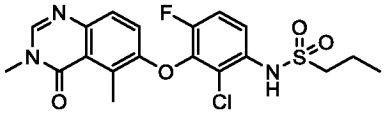
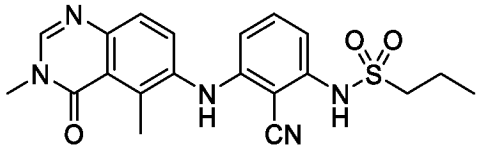
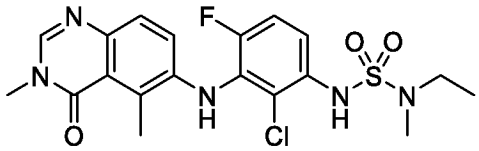
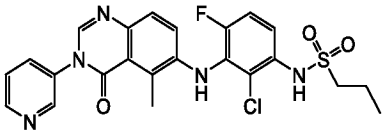
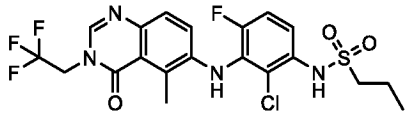
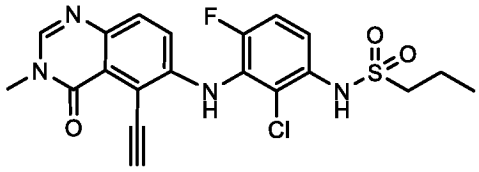
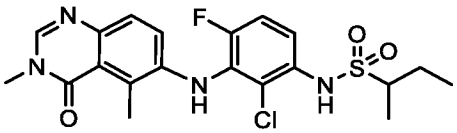
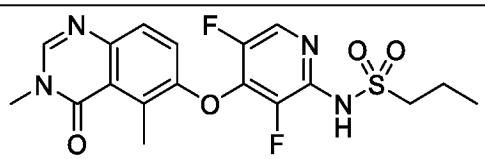
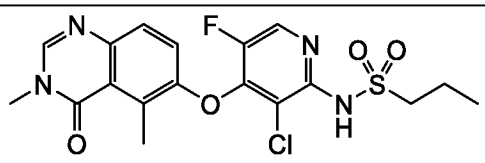
4		34,55
5		26,73
6		22,25
7		26,28
8		27,48
9		27,83
10		41,05
11		28,64
12		26,97

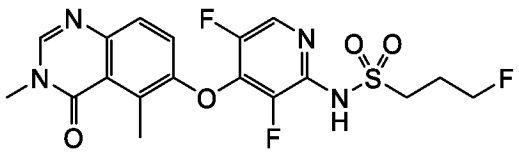
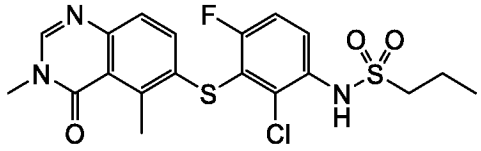
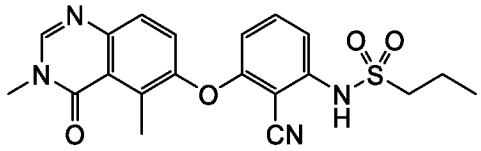
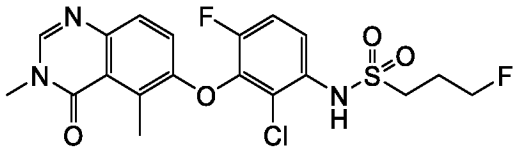
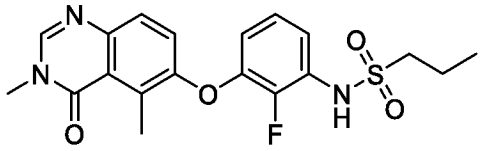
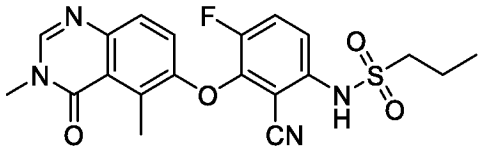
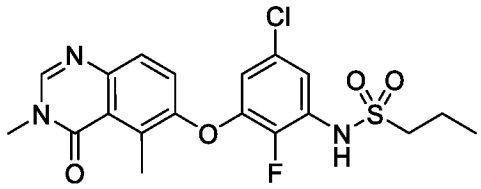
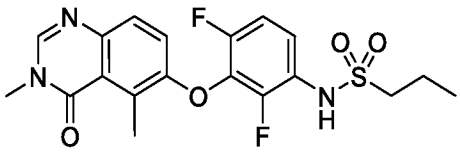
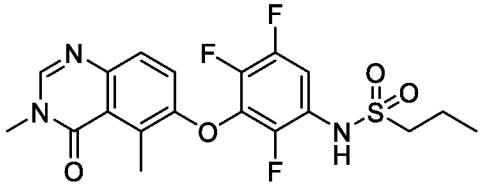
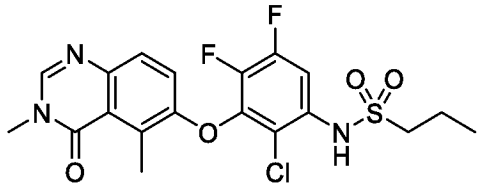
13		24,3
14		26,48
15		24,09
16		21,29
17		6,65
18		27,89
19		15,93
20		32,9
21		19,24
22		34,31

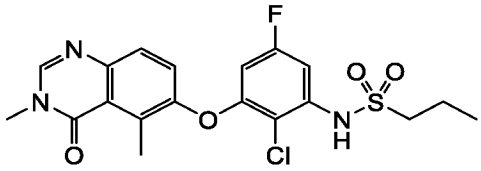
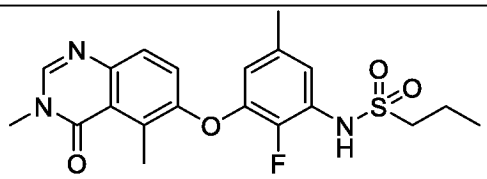
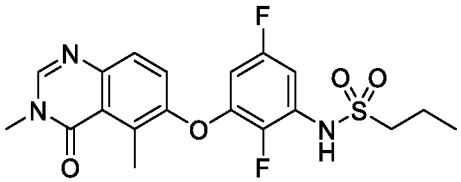
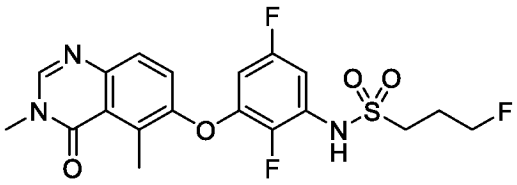
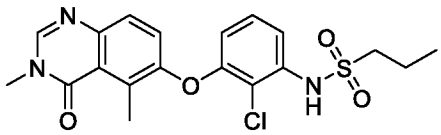
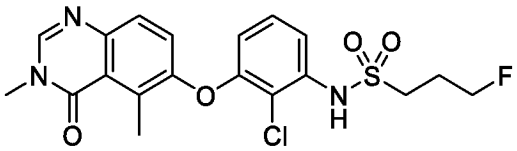
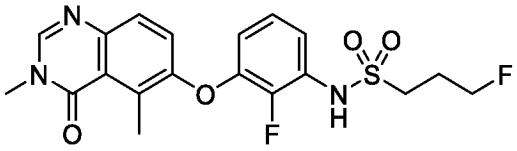
23		39,52
24		25,6
25		22,07
26		30,16
27		34,5
28		26,82
29		11,97
30		24,78
31		24,52
32		15,63

33		21,94
34		27,67
35		29,45
36		N/A
37		29,91
38		20,63
39		14,16
40		28,73
41		29,79
42		18,35

43		8,75
44		24,2
45		16,56
46		30,74
47		25,7
48		25,83
49		30,68
50		21,88
51		27,16
52		28,91

53		27,13
54		35,81
55		23,84
55		25,46
56		N/A
58		27,58
59		25,1
60		28,99
61		26,62
62		26,34
63		26,09

64		9,78
65		176,63
66		23,15
67		27,55
68		28,47
69		24,43
70		19,11
71		25,09
72		25,57
73		47,51

74		28,36
75		21,51
76		31,8
77		25,64
78		29,02
79		23,12
80		42,47

N/A: нет данных

Коэффициент эффлюкса вычисляют из средних данных по P_{app} из апикальной в базально-латеральную часть (A-B) и данных по P_{app} из базально-латеральной в апикальную часть (B-A):

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

Коэффициенты эффлюкса для репрезентативных соединений, раскрытых в WO 2012/118492, конкретно для соединений Примеров 34 и 37, при тестировании в этом анализе, показаны в **Таблице B2,** и коэффициенты эффлюкса для соединений формулы I (включая соединения формулы II и формулы III) при тестировании в этом анализе

представлены в **Таблице B3**. Соединения формулы II (Примеры 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 и 80) и формулы III (Примеры 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67) демонстрируют тенденцию к снижению коэффициентов эффлюкса в обоих MDR1 и BCRP анализах по сравнению с репрезентативными соединениями из WO 2012/118492, и это указывает на то, что соединения формул II и III будут иметь повышенное проникновение в головной мозг по сравнению с репрезентативными соединениями из WO 2012/118492.

Таблица B2

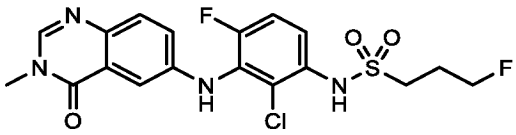
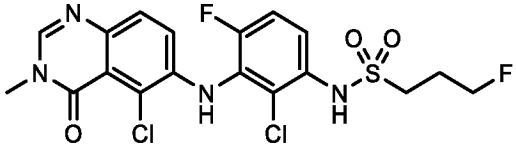
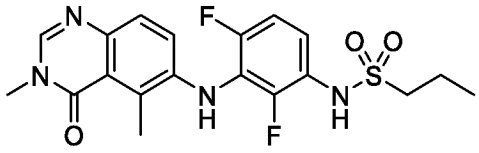
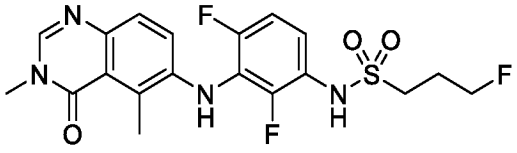
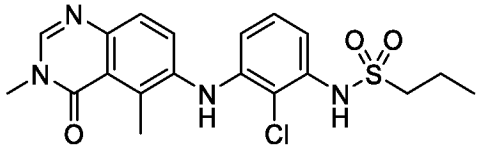
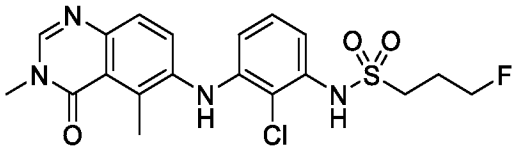
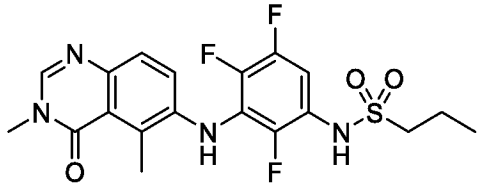
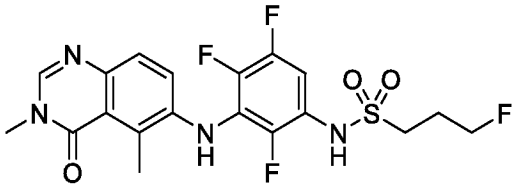
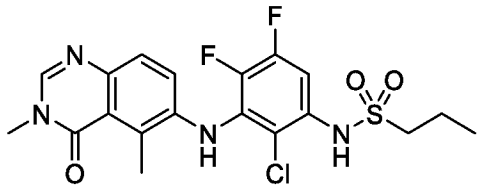
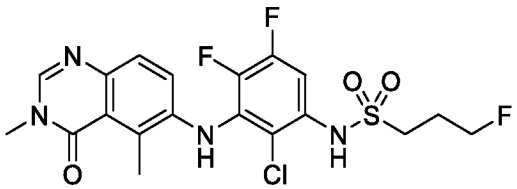
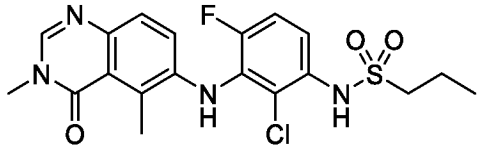
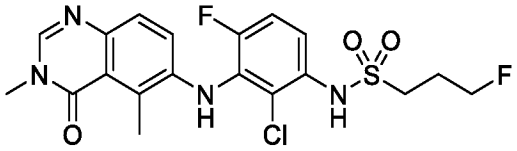
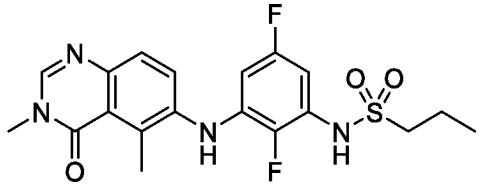
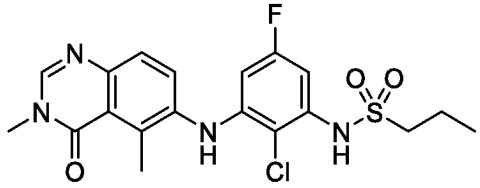
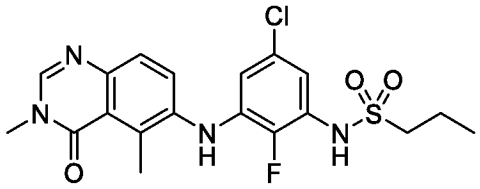
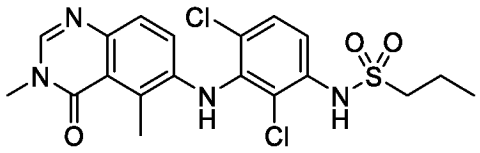
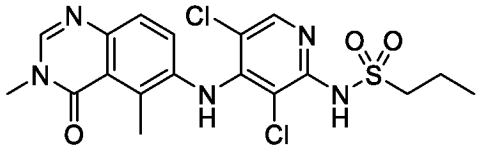
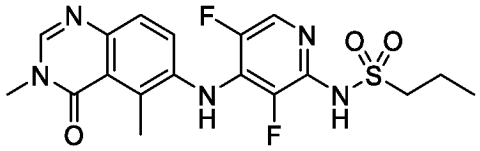
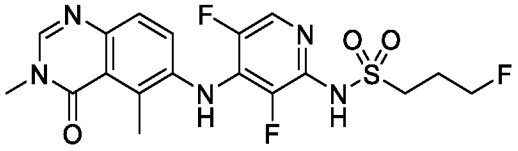
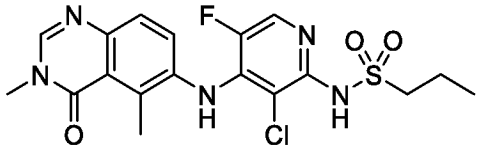
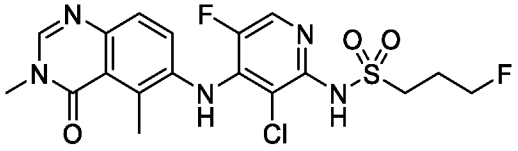
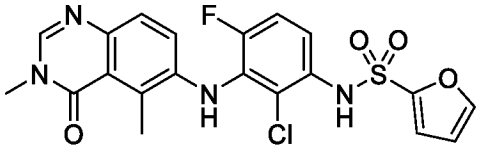
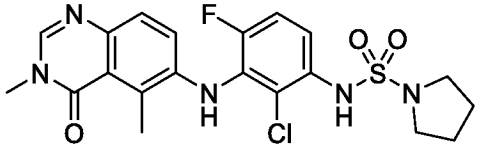
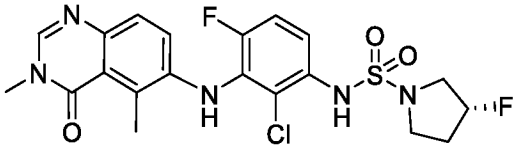
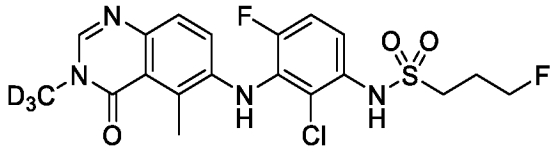
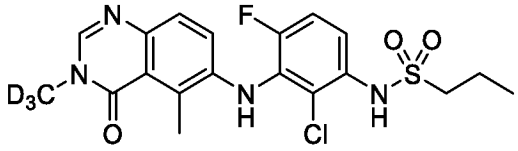
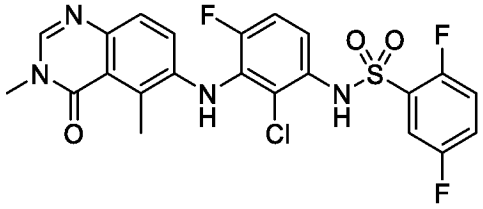
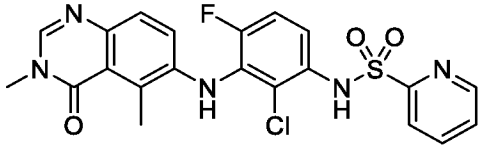
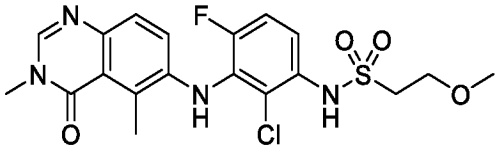
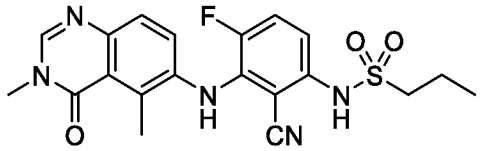
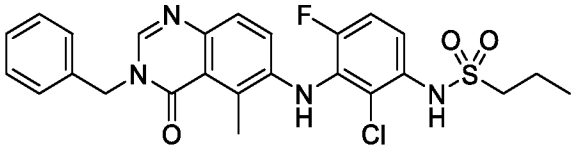
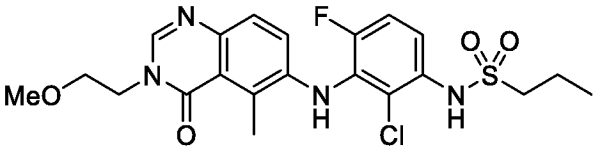
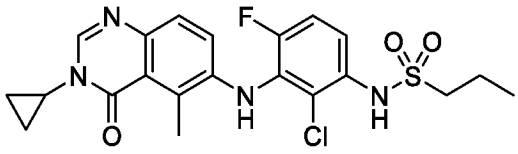
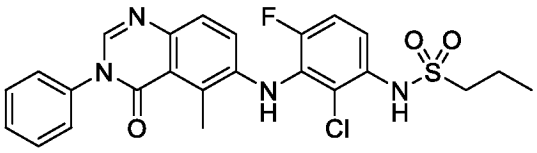
Соединение Источник	**Структура**	**MDR1**	**BCRP**
WO 2012/118492 Пример 34		8,89	7,68
WO 2012/118492 Пр. 37		1,9	8,6

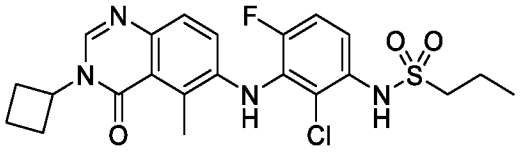
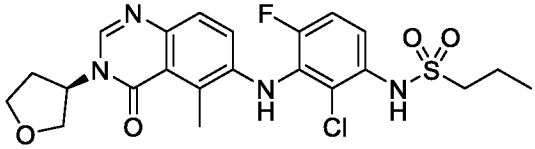
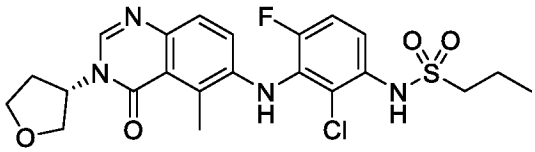
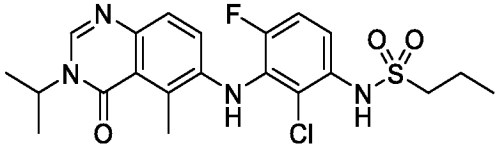
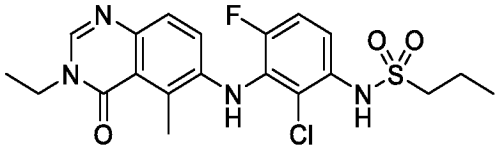
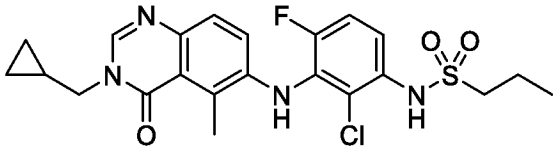
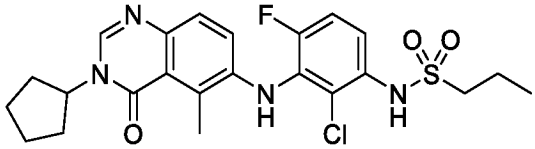
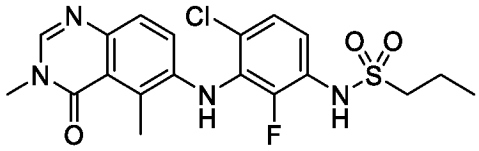
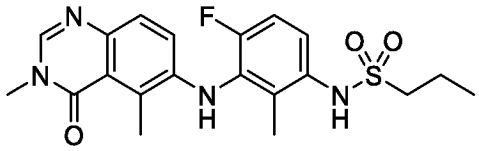
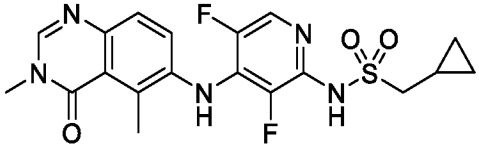
Таблица B3

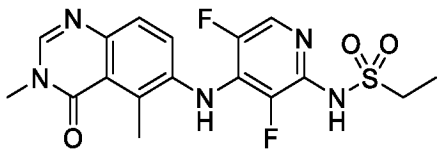
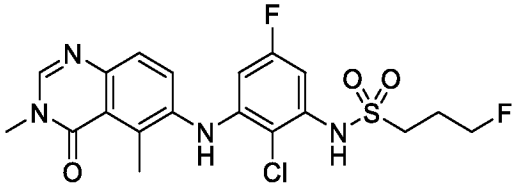
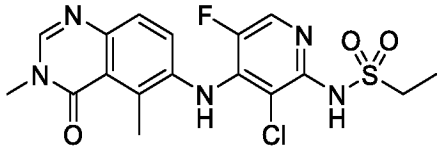
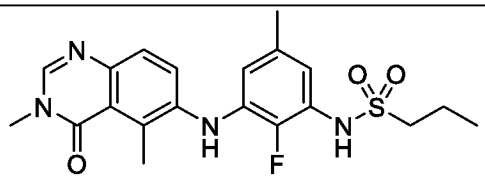
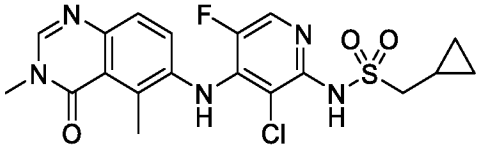
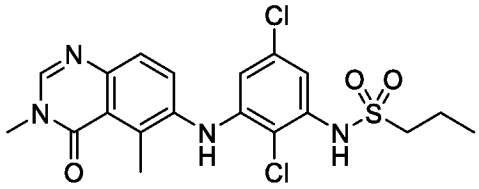
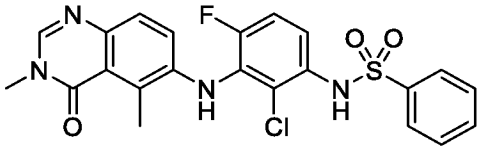
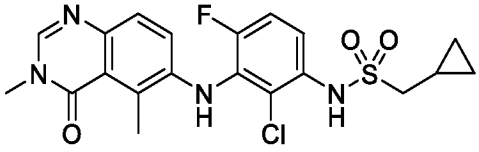
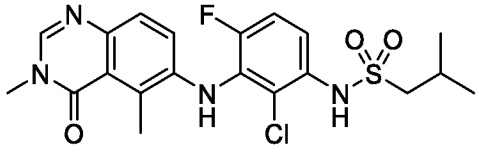
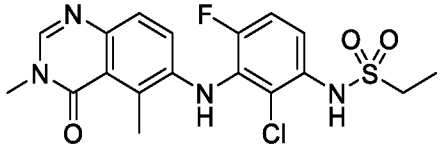
Пр. №	**Структура**	**MDR1**	**BCRP**
1		1,68	3,4
2		3,92	18,56
3		1,37	0,87

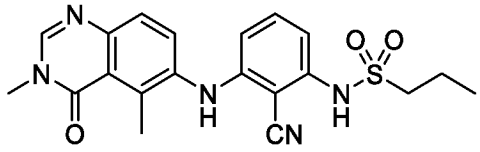
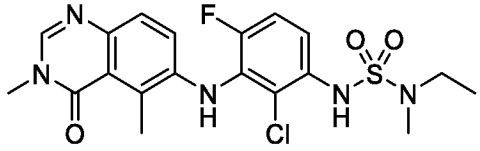
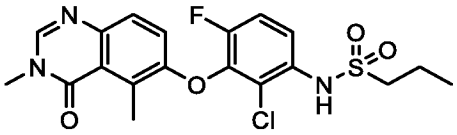
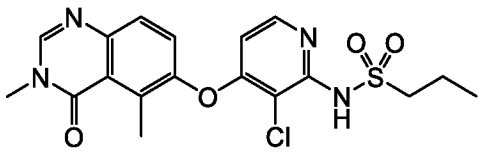
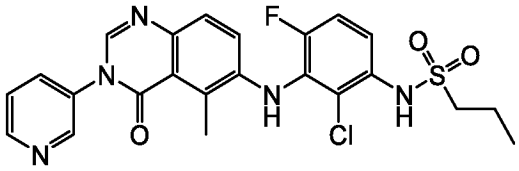
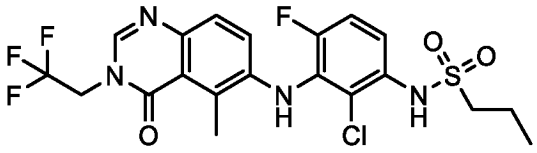
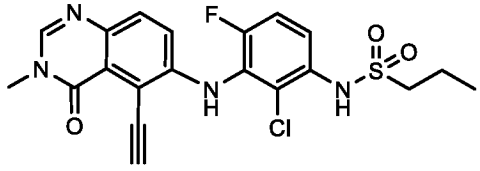
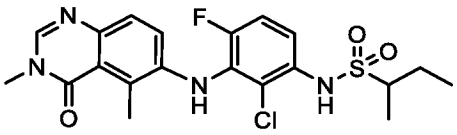
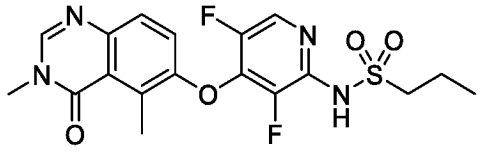
4		1,14	1,85
5		2,24	8,33
6		4,68	25,22
7		1,3	1,64
8		1,61	11,22
9		1,26	1,23
10		1,15	4,47
11		1,65	2,35
12		0,93	1,13

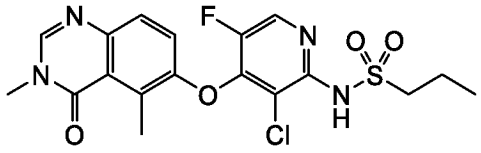
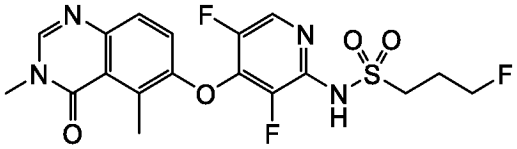
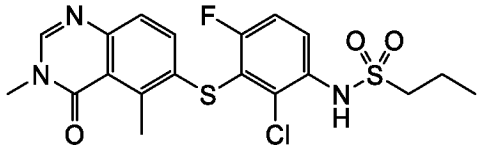
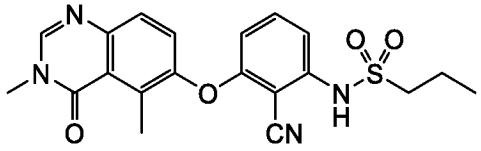
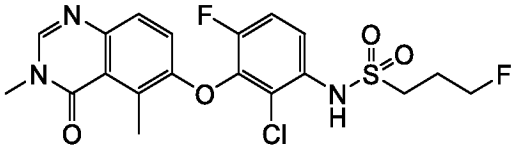
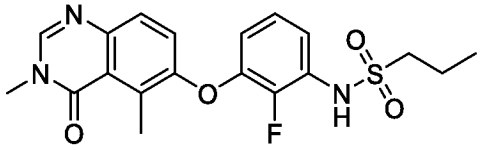
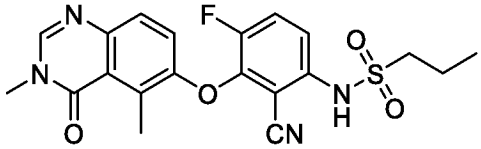
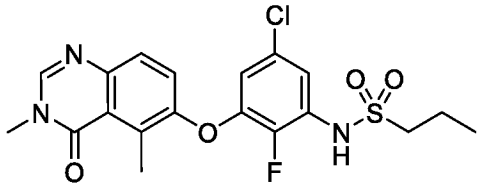
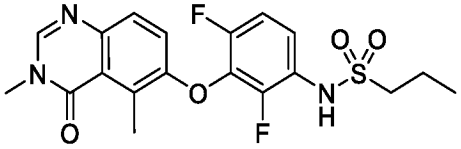
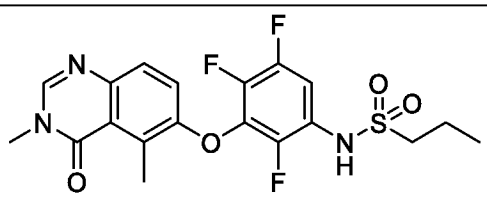
13		1,35	1,51
14		1,38	1,08
15		1,87	4,5
16		4,76	20,34
17		5,07	25,3
18		1,52	10,37
19		3,24	21,13
20		1,86	7,43
21		1,22	0,77
22		1,63	1,49

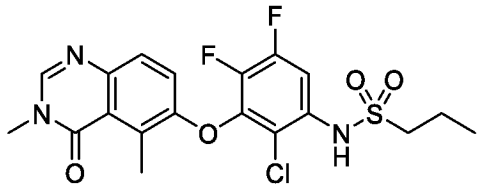
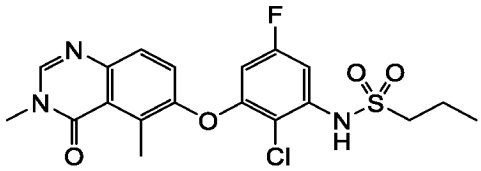
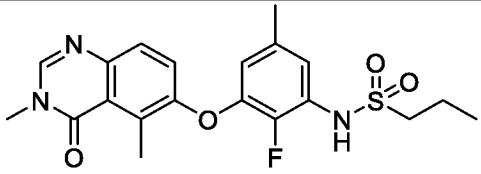
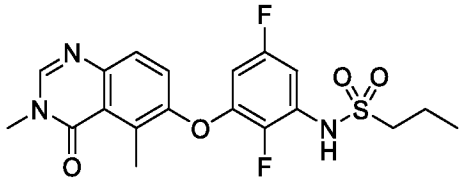
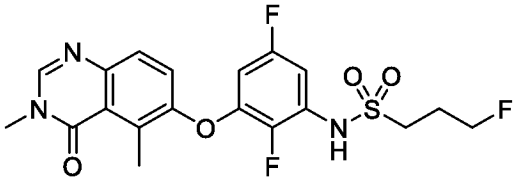
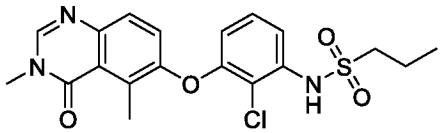
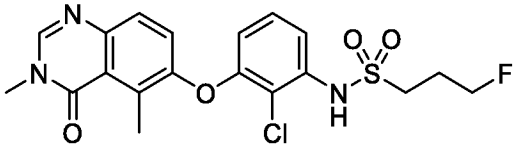
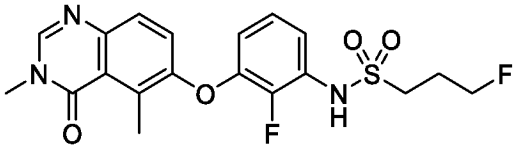
23		1,57	3,49
24		1,59	1,18
25		1,82	1,8
26		2,04	6,46
27		1,4	2,09
28		6,46	32,97
29		1,61	0,87
30		2,59	1,92
31		1,59	1,64
32		0,86	1

33		1,2	1,33
34		1,81	2,19
35		1,92	1,78
36		1,17	1,22
37		0,94	0,87
38		1,15	1,57
39		1,29	1,33
40		2,2	2,87
41		2,79	3,28
42		5,26	23,73

43		5,24	26,02
44		1,05	2,84
45		2,47	11,29
46		1,43	1,48
47		1,84	7,93
48		1	0,9
49		1,24	0,97
50		1,54	1,13
51		1,64	1,28
52		1,76	1,28

53		2,6	22,97
54		N/A	0,93
55		1,1	0,83
56		2,81	3,14
57		0,91	2,08
58		2,26	1,93
59		1,36	1,08
60		2,3	2,35
61		1,2	0,84
62		2,3	22,5

63		1,3	7,7
64		10,9	31,0
65		1,4	0,9
66		1,7	27,9
67		1,8	1,8
68		1,2	1,3
69		4,1	23,8
70		1,73	1,17
71		2,4	0,86
72		1,86	1,81

73		0,93	0,3
74		1,13	0,92
75		1,57	0,73
76		1,45	1,26
77		1,91	4,24
78		1,16	0,96
79		2,14	1,06
80		1,3	2,03

N/A: нет данных

Пример C

PK (отношение свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме крови) (мышь)

Способность репрезентативных соединений проникать через BBB у мышей

определяли путем оценки отношения 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 мышей на самцах мышей CD-1.

Уровни соединения в головном мозге создавались в результате перорального PK введения доз мыши с типичными точками времени взятия образцов 2, 4, 8, 12 и 24 часа после перорального введения через желудочный зонд в дозе 10 мг/кг. Образцы головного мозга хранили при -20 ± 5°C до анализа. Концентрации тестируемого соединения в гомогенате головного мозга мыши определяли методом 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 повторах. 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 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 путем добавления 0,75 мл смеси 4:1 вода:MeOH в каждый образец головного мозга с последующей гомогенизацией в течение 1 минуты в пробирках с размалывающими шариками 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 вортексе в течение 5 минут и крутили в центрифуге Allegra X-12R (Beckman Coulter, Fullerton, CA; SX4750A ротор) в течение 15 мин при приблизительно 1500 x g при 4°C. 100 мкл аликвоту каждой надосадочной жидкости переносили посредством пипеточного дозатора 550 мкл Personal Pipettor (Apricot Designs, Monrovia, CA) в 96-луночные планшеты и разбавляли в соотношении 1:1 водой сорта для ВЭЖХ. Полученные в результате планшеты запечатывали алюминием для анализа методом ЖХ-МС/МС.

Отношения головной мозг/плазма вычисляли путем деления концентрации соединения, измеренной в головном мозге, на концентрацию соединения, измеренную в плазме крови. Отношения головной мозг/плазма всегда получали от одного животного и в одной точке времени. Отношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме вычисляли путем умножения отношения головной мозг/плазма на *in*

vitro свободную концентрацию в гомогенате головного мозга, деленую на *in vitro* свободную концентрацию в плазме, с использованием следующего уравнения: (B/P)*(B_{fu}/P_{fu}).

В **Таблице C1** представлены отношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме соединений Примеров 34 и 37, раскрытых в WO 2012/118492, при тестировании в анализе Примера C. В **Таблице C2** представлены отношения свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67, раскрытых в данном документе. Данные в **Таблице C1** и **Таблице C2** демонстрируют неожиданное улучшение отношений свободной фракции в головном мозге к свободной фракции в плазме у соединений Примеров 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 и 67.

Таблица C1

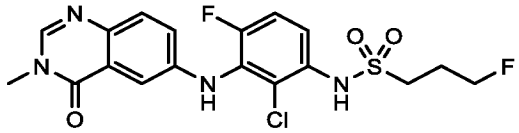
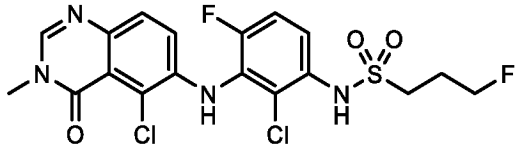
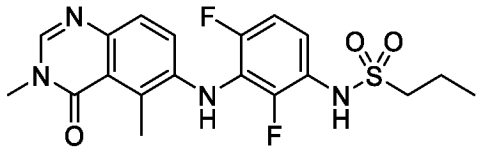
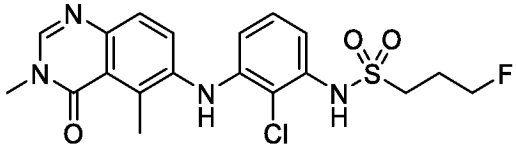
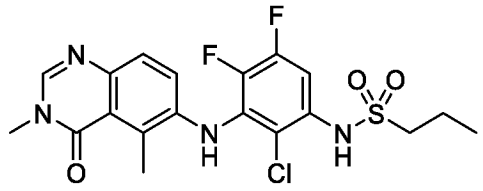
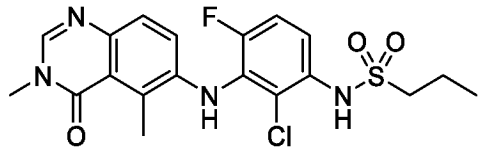
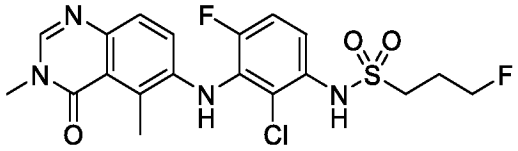
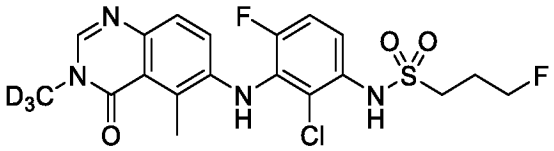
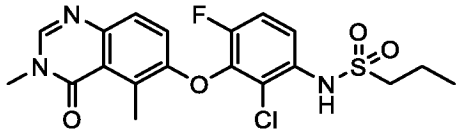
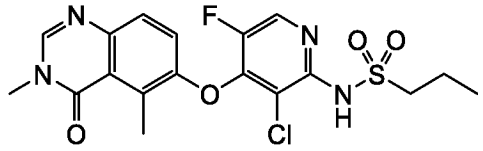
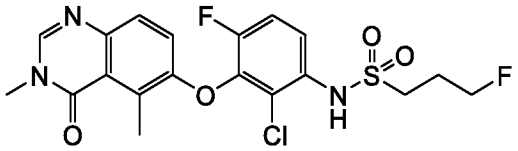
Соединение Источник информации	**Структура**	**Отношение B/P (свободная фракция)**
WO 2012/118492 Пример 34		0,08-0,14
WO 2012/118492 Пр. 37		0,12-0,15

Таблица C2

Пр. №	**Структура**	**Отношение B/P (свободная фракция)**
1		0,3-0,62
4		0,35-1,60

7		0,87-1,19
9		0,76-1,04
10		0,64-1,0
23		0,44-0,59
55		0,46-0,51
63		0,34-0,4
67		0,40-0,49

Пример D

Интракраниальная A375-люциферазная эффективность и выживаемость после лечения безводной Формой B *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (Пример 82)

Самки мышей nu/nu NCr от Envigo (Indianapolis, IN) в возрасте 5-6 недель размещали группами по 5 мышей. После однонедельной минимальной акклиматизации мыши получали ортопические (i.c.) интракраниальные инъекции 3,0 x 10^3 опухолевых клеток A375-люцифераза, суспендированых в объеме 10 мкл 0,9% стерильного фосфатно-солевого буферного раствора Дульбекко (DPBS), используя нисходящий подход (Laursen и Belknap, 1986). Через семь суток после имплантации клеток (День 1)

животных рандомизировали и сортировали в пять групп (n = 10 на группу). Мышам, несущим интракраниальные опухолевые ксенотрансплантаты A375-люцифераза, вводили тестируемые соединения: безводную Форму B *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (Пример 82) и ингибитор MEK биниметиниб, либо в виде единственных агентов, либо в комбинации.

Тестируемые соединения вводили в дозе объемом 10 мл/кг, и носители подбирали для каждой группы, чтобы контролировать стресс от введения дозы, т.е. все группы получали дважды в сутки (BID) дозу, вводимую перорально через желудочный зонд (PO) в релевантных объемах доз и по схеме, показанной в Таблице 9. Рост опухолей отслеживали путем измерения активности люциферазы дважды в неделю. Общий поток/мышь может варьироваться на порядок величины в День 1 начала исследования (начало введения дозы). Общий поток нормализовали к мыши, принимая первое измерение потока в День 2 за 100%. Потерю массы тела как показатель прогрессирования опухоли определяли ежедневно в течение всего промежутка времени введения доз затем по мере необходимости (по меньшей мере один раз в неделю). Выживаемость оценивали через 90 суток (30 суток после прекращения введения доз).

Таблица 9

Группа	Соединение	Доза 60 суток BID (мг/кг)	Путь	Число животных
1	Носитель 1% аффинизол HPMC/0,1% SDS	10 мл/кг	PO	10
2	Пример 82	10	PO	10
3	Пример 82/биниметиниб	10/3,5	PO	10
4	Пример 82	30	PO	10
5	Пример 82/биниметиниб	30/3,5	PO	10

HPMC = гидроксипропилметилцеллюлоза
SDS = додецилсульфат натрия

Использованные в этом исследовании дозы и схемы животные во всех группах

хорошо переносили с максимальной потерей массы тела <5% в результате введения соединения, и смертельные исходы, связанные с введением тестируемого препарата, отсутствовали.

Соединение Примера 82, введенное в виде единственного агента, было высокоэффективным в этой модели в обеих использованных дозах. Соединение Примера 82, которое вводили дважды в сутки (BID) в течение 60 суток подряд перорально через желудочный зонд (PO), оказало значительное воздействие на рост опухоли, как показано на Фиг. 15.

Соединение Примера 82 и биниметиниб, которые вводили в комбинации, было значительно более эффективным, чем одно соединение Примера 82, как показано на ФИГ. 15. Комбинация значительно увеличивала ингибирование роста опухоли и улучшала выживаемость в мышиной модели метастатической V600E меланомы, как показано на ФИГ.16 и как суммировано в Таблице 10.

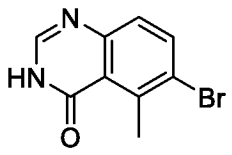
Таблица 10

Группа лечения	**Выживаемость (число животных на 90-ый день)**
Носитель	0/10
Соединение Примера 82 (10 мг/кг)	6/10
Соединение Примера 82 (10 мг/кг) + биниметиниб (3,5 мг/кг)	8/10
Соединение Примера 82 (30 мг/кг)	6/10
Соединение Примера 82 (30 мг/кг) + биниметиниб (3,5 мг/кг)	9/10

Примеры синтеза

Получение синтетических промежуточных соединений

Промежуточное соединение P1

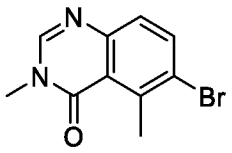


6-Бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

6-Амино-3-бром-2-метилбензойную кислоту (10 г, 43 ммоль) и ацетат

формамидина (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 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (300 мл) и перемешивали интенсивно в течение 60 минут. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, и осадок на фильтре промывали водой (500 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом с получением 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (6,9 г, 66%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении), *m/z*) = 239,0, 241,0 (M+H).

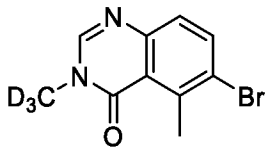
Промежуточное соединение P2



6-Бром-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-он

6-Бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-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 часов. Всю реакционную смесь вливали прямо в 900 мл воды, и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в течение ночи в глубоком вакууме с получением 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она ((10,1 г, 87%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 253,0, 255,0 (M+H).

Промежуточное соединение P3

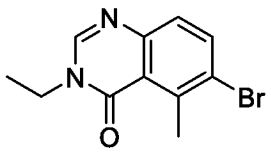


6-Бром-5-метил-3-(метил-d3)хиназолин-4(3H)-он

В колбу на 50 мл добавляли 6-бром-5-метилхиназолин-4(3H)-он (**Промежуточное соединение P1**) (3,37 г, 14,1 ммоль), DMF (94,0 мл), карбонат калия (4,29 г, 31,0 ммоль) и йодметан-d3 (1,75 мл, 28,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из EtOAc с получением 6-бром-5-метил-3-(метил-d3)хиназолин-

4(3*H*)-она (2,94 г, 81%) в виде твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 256,0, 258,0 (M+H).

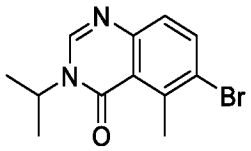
Промежуточное соединение P4



6-Бром-3-этил-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

В колбу на 10 мл добавляли 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он (**Промежуточное соединение P1**) (0,100 г, 0,418 ммоль), йодэтан (0,101 мл, 1,25 ммоль), карбонат цезия (0,204 г, 0,627 ммоль) и DMF (4 мл). Колбу закрывали резиновой пробкой, и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали рассолом (2x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 30% до 70% EtOAc/гексаны, с получением 6-бром-3-этил-5-метилхиназолин-4(3H)-она (0,060 г, 53%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 267,0, 269,0 (M+H).

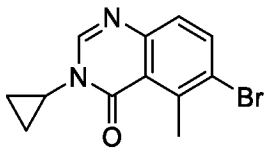
Промежуточное соединение P5



6-Бром-3-изопропил-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

В колбу на 10 мл добавляли 6-бром-5-метилхиназолин-4(3H)-он (**Промежуточное соединение P1**) (0,100 г, 0,418 ммоль), 2-йодпропан (0,125 мл, 1,25 ммоль), карбонат цезия (0,204 г, 0,627 ммоль) и DMF (4 мл). Колбу закрывали резиновой пробкой, и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали рассолом (2x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 30% до 70% EtOAc/гексаны, с получением 6-бром-3-изопропил-5-метилхиназолин-4(3H)-она (0,0716 г, 61%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 281,0, 283,0 (M+H).

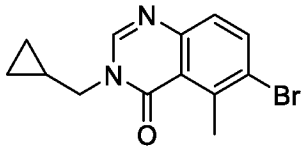
Промежуточное соединение P6



6-Бром-3-циклопропил-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

В колбу на 10 мл добавляли циклопропилбороновую кислоту (0,036 г, 0,42 ммоль), 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он (**Промежуточное соединение P1**) (0,05 г, 0,21 ммоль), карбонат цезия (0,14 г, 0,42 ммоль) и диоксан (4 мл). В эту суспензию добавляли 1,10-фенантролин (0,04 г, 0,2 ммоль) и затем ацетат меди(II) (0,038 г, 0,21 ммоль). Смесь нагревали на открытом воздухе при 80°C в течение 40 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Водный слой экстрагировали EtOAc (4x), и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 30% до 70% EtOAc/гексаны, с получением 6-бром-3-циклопропил-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (0,02 г, 34%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 279,0, 281,0 (M+H).

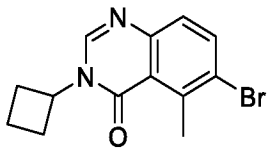
Промежуточное соединение P7



6-Бром-3-(циклопропилметил)-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

В раствор 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P1**) (0,100 г, 0,418 ммоль) в DMF (1,67 мл) добавляли K_2CO_3 (0,116 г, 0,837 ммоль), затем добавляли (бромметил)циклопропан (0,102 г, 0,753 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 часов при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до твердого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 0 до 20% EtOAc/CH_2Cl_2, с получением 6-бром-3-(циклопропилметил)-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (0,108 г, 88%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 293,0, 295,0 (M+H).

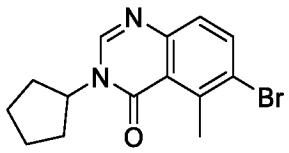
Промежуточное соединение P8



6-Бром-3-циклобутил-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

В колбу на 10 мл добавляли бромциклобутан (0,118 мл, 1,26 ммоль), 6-бром-5-метилхиназолин-4(3H)-он (**Промежуточное соединение P1**) (0,100 г, 0,418 ммоль), карбонат цезия (0,204 г, 0,627 ммоль) и DMF (2,1 мл). Сосуд закрывали резиновой пробкой, помещали в атмосферу N_2, перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 часов и затем при 70°C в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали рассолом. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 30% до 70% EtOAc/гексаны, с получением 6-бром-3-циклобутил-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (0,047 г, 38%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 293,1, 295,1 (M+H).

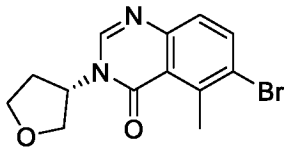
Промежуточное соединение P9



6-Бром-3-циклопентил-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, загружали 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он (**Промежуточное соединение P1**) (0,10 г, 0,42 ммоль), сухой DMA (4 мл), карбонат цезия (0,28 г, 0,84 ммоль) и циклопентилйодид (0,12 г, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 10% до 75% EtOAc/гексаны, с получением 6-бром-3-циклопентил-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (0,045 г, 35%). МС (ХИАД, *m/z*) = 307,0, 309,0 (M+H).

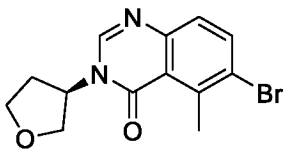
Промежуточное соединение P10



(*S*)-6-Бром-5-метил-3-(тетрагидрофуран-3-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и входом для азота, загружали 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он (**Промежуточное соединение P1**) (0,10 г, 0,418 ммоль), сухой DMF (4 мл), (*R*)-3-йодтетрагидрофуран (0,124 г, 0,627 ммоль) и карбонат цезия (0,273 г, 0,837 ммоль). Эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Через 12 часов еще 1,0 эквив. (*R*)-3-йодтетрагидрофурана (0,124 г, 0,627 ммоль) и 2,0 эквив. карбоната цезия (0,273 г, 0,837 ммоль) добавляли, и смесь нагревали до 70°C в течение еще 24 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 5% до 95% EtOAc/гексаны, с получением (*S*)-6-бром-5-метил-3-(тетрагидрофуран-3-ил)хиназолин-4(3*H*)-она (0,054 г, 41%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 309,0, 311,0 (M+H).

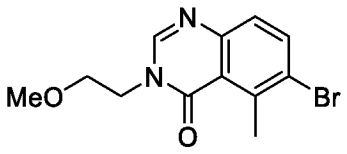
Промежуточное соединение P11



(*R*)-6-Бром-5-метил-3-(тетрагидрофуран-3-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и входом для азота, загружали 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он (**Промежуточное соединение P1**) (0,10 г, 0,42 ммоль), сухой DMF (4 мл), (*S*)-3-йодтетрагидрофуран (0,12 г, 0,63 ммоль) и карбонат цезия (0,27 г, 0,84 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере азота. Через 12 часов еще 1,5 эквив. (*S*)-3-йодтетрагидрофурана (0,12 г, 0,63 ммоль) и 2,0 эквив. карбоната цезия (0,27 г, 0,84 ммоль) добавляли, и смесь нагревали до 60°C в течение еще 24 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 5% до 85% EtOAc/гексаны, с получением (*R*)-6-бром-5-метил-3-(тетрагидрофуран-3-ил)хиназолин-4(3*H*)-она (0,045 г, 35%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 309,0, 311,0 (M+H).

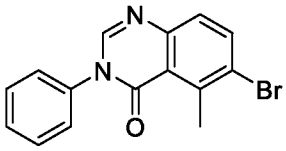
Промежуточное соединение P12



6-Бром-3-(2-метоксиэтил)-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

В суспензию 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P1**) (0,100 г, 0,4183 ммоль) в DMF (1,67 мл) добавляли K_2CO_3 (0,1214 г, 0,8784 ммоль), затем добавляли 2-бромэтил-метиловый эфир (0,0786 мл, 0,8366 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 часов при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до твердого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 0 до 30% EtOAc/CH_2Cl_2, с получением 6-бром-3-(2-метоксиэтил)-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (0,105 г, 85%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 297,0, 299,0 (M+H).

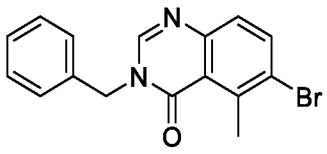
Промежуточное соединение P13



6-Бром-5-метил-3-фенилхиназолин-4(3*H*)-он

В пробирку для работы под давлением, оснащенную магнитной мешалкой, загружали 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он (**Промежуточное соединение P1**) (0,050 г, 0,21 ммоль), фенилбороновую кислоту (0,033 г, 0,27 ммоль), DCM (2 мл), пиридин (0,036 г, 0,46 ммоль) и ацетат меди(II) (0,084 г, 0,46 ммоль). Пробирку закрывали резиновой пробкой, которую прокалывали иглой, чтобы обеспечить поступление воздуха, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Смесь разбавляли DCM и фильтровали через фильтровальную бумагу GF/F, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 90% EtOAc/гексаны, с получением 6-бром-5-метил-3-фенилхиназолин-4(3*H*)-она (0,020 г, 30%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 315,0, 317,0 (M+H).

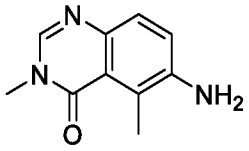
Промежуточное соединение P14



3-Бензил-6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-он

В раствор 6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P1**) (100 мг, 0,4183 ммоль) в DMF (1,673 мл) добавляли карбонат калия (121,4 мг, 0,8784 ммоль) и бензилбромид (74,63 мкл, 0,6274 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0 до 30% CH_2Cl_2/EtOAc, с получением 3-бензил-6-бром-5-метилхиназолин-4(3*H*)-она (110 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 329,0, 331,0 (M+H).

Промежуточное соединение P15



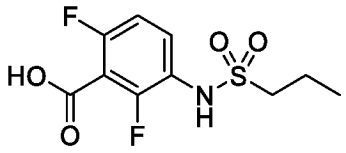
6-Амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-он

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(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P2**) (2,02 г, 7,98 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,365 г, 0,399 ммоль), Xantphos (0,693 г, 1,20 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,80 г, 23,9 ммоль) в толуоле (53,2 мл) помещали в пробирку для работы под давлением и продували аргоном в течение 10 минут. Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 90°C в течение 60 часов. Дополнительно добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,365 г, 0,399 ммоль) и Xantphos (0,693 г, 1,20 ммоль), и раствор снова продували аргоном в течение 10 минут, закрывали и нагревали до 90°C в течение еще 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 5 до 95% EtOAc/DCM, с получением 6-((4-метоксибензил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (2,4 г, 97%). МС (ХИАД, *m/z*) = 310,2 (M+H).

Стадия 2: Получение 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она. Раствор 6-((4-метоксибензил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (2,4 г, 7,76 ммоль)

перемешивали в 50 мл DCM и 25 мл TFA в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток растворяли в 100 мл DCM, 10 мл MeOH и перемешивали интенсивно с 4 г K_2CO_3 в течение 30 минут. K_2CO_3 удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 1 до 10% MeOH/DCM (1% NH_4OH), с получением 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (1,45 г, 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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*) = 190,1 (M+H).

Промежуточное соединение P16



2,6-Дифтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойная кислота

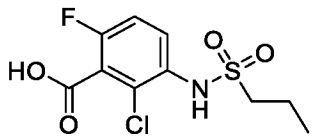
Стадия 1: Получение метил-2,6-дифтор-3-нитробензоата. В колбу на 1 л загружали 2,6-дифтор-3-нитробензойную кислоту (17,0 г, 83,7 ммоль) и MeOH (170 мл). Колбу помещали в баню лед-вода, и к колбе присоединяли капельную воронку, загруженную раствором триметилсилил(TMS)диазометана в гексанах (2M, 209 мл, 419 ммоль). Раствор TMS-диазометана медленно добавляли в реакционную колбу на протяжении 2 часов. Большой избыток реагента требовалось для реакции, чтобы достичь завершения, что определяется по прекращению выделения N_2 после дополнительного добавления реагента. Раствор концентрировали в вакууме с получением неочищенного метил-2,6-дифтор-3-нитробензоата в виде твердого вещества (18,2 г). Это вещество использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение метил-3-амино-2,6-дифторбензоата. В колбу на 1 л загружали метил-2,6-дифтор-3-нитробензоат (18,2 г, 83,8 ммоль), добавляли 10% масс. Pd на активированном угле (4,46 г, 4,19 ммоль) в атмосфере азота. В колбу добавляли EtOH (350 мл), и водород пропускали через смесь в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали под водородом из двух баллонов в течение ночи. Баллоны перезагружали H_2 (г), и смесь перемешивали еще 4 часа. После расходования исходного вещества и промежуточного гидроксиламина, что было определено методом ТСХ (тонкослойная хроматография), через реакционную смесь пропускали азот. Смесь фильтровали через фильтровальную бумагу из стекломикроволокна (GF/F) дважды. Раствор концентрировали с получением неочищенного метил-3-амино-2,6-дифторбензоата в виде масла (15,66 г). Это вещество использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение метил-2,6-дифтор-3-(*N*-(пропилсульфонил)-пропилсульфонамидо)бензоата. Пропан-1-сульфонилхлорид (23,46 мл, 209,3 ммоль) медленно добавляли в охлажденный раствор метил-3-амино-2,6-дифторбензоата (15,66 г, 83,7 ммоль) и триэтиламина (35,00 мл, 251,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (175 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли воду (300 мл), и органический слой отделяли, промывали водой (2x300 мл) и рассолом (200 мл), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали до масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 15% EtOAc/гексаны, с получением метил-2,6-дифтор-3-(*N*-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)бензоата в виде твердого вещества (24,4 г, 73% за 3 стадии). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.52-7.45 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7,4 Гц, 6H).

Стадия 4: Получение 2,6-дифтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты. 1 н. водный раствор NaOH (150 мл, 150 ммоль) добавляли в раствор метил-2,6-дифтор-3-(*N*-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)бензоата (20,0 г, 50,1 ммоль) в смеси 4:1 THF/MeOH (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Органические растворители выпаривали в вакууме до половины объема (температура водяной бани 35°C). 1 н. HCl (150 мл) медленно добавляли в смесь, и полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (4x50 мл). Вещество промывали Et_2O (4x15 мл) с получением 2,6-дифтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислотой (10,7 г, 77%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9.74 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 278,0 (M-H).

Промежуточное соединение P17



2-Хлор-6-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойная кислота

Стадия 1: Получение 1-(2-хлор-4-фторфенил)-2,5-диметил-1H-пиррола. В 20-литровую 4-горлую круглую колбу добавляли раствор 2-хлор-4-фторбензоламина (1300 г, 8,82 моль) в толуоле (10 л), 4-метилбензолсульфоновую кислоту (3,1 г, 17,84 ммоль) и гексан-2,5-дион (1222,5 г, 10,62 моль). Полученный раствор нагревали до температуры дефлегмации в течение 1 часа, затем охлаждали до температуры окружающей среды. pH раствора доводили до примерно 8 водным карбонатом натрия (1M). Полученную смесь

промывали водой (5000 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали дистилляцией при 140°C с получением 1-(2-хлор-4-фторфенил)-2,5-диметил-1H-пиррола (1700 г, 85%) в виде твердого вещества.

Стадия 2: Получение метил-2-хлор-3-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-фторбензоата. В 4-горлую круглодонную колбу на 5000 миллилитров, продутую азотом и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 1-(2-хлор-4-фторфенил)-2,5-диметил-1H-пиррола (390 г, 1,65 моль) в тетрагидрофуране (2000 мл). Реакционный сосуд охлаждали до -78°C. Раствор n-BuLi (2,5M в гексанах, 728 мл, 1,82 моль) добавляли по каплям при перемешивании в реакционный сосуд в течение 80 минут, и метилхлорформиат (215,5 г, 2,27 моль) добавляли по каплям при перемешивании в течение 90 минут. Реакционный раствор дополнительно перемешивали в течение 60 минут при -78°C и гасили добавлением смеси NH_4Cl/вода (1000 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (1500 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1500 мл) и водным хлоридом натрия (1500 мл), сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением метил-2-хлор-3-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-фторбензоата в виде масла (неочищенное, 566,7 г), которое использовали без дополнительной очистки.

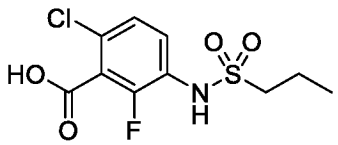
Стадия 3: Получение метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоата. Раствор метил-2-хлор-3-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-фторбензоата (1500 г, 5,05 моль) в смеси EtOH/H_2O (7500/2500 мл), $NH_2OH \cdot HCl$ (5520 г, 79.20 моль) и триэтиламина (2140 г, 20,98 моль) помещали в 25-литровую 4-горлую круглодонную колбу. Полученный раствор нагревали до температуры дефлегмации в течение 18 часов в масляной бане, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и экстрагировали этилацетатом (3x3000 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием силикагелевой колонки, элюируя смесью Et_2O/EtOAc (от 20:1 до 10:1), с получением метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоата в виде масла (980 г, 95%).

Стадия 4: Получение метил-2-хлор-6-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензоата. Раствор метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоата (980 г, 4,76 моль) в дихлорметане (8000 мл) помещали в 20-литровую 4-горлую круглодонную колбу. Триэтиламин (1454 г, 14,25 моль) добавляли по каплям в течение 80 минут в этот реакционный сосуд при перемешивании при 0°C, затем добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (1725 г, 11,94 моль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли водой (1000 мл). Органический слой промывали хлористым

водородом (1000 мл) и водой (1000 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением метил-2-хлор-6-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензоата в виде твердого вещества (1500 г, 97%).

Стадия 5: Получение 2-хлор-6-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты. Раствор метил-2-хлор-6-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензоата (1500 г, 4,61 моль) в THF/H_2O (3000 мл/3000 мл) и гидроксида калия (1000 г, 17,68 моль) помещали в 10-литровую 4-горлую круглодонную колбу. Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3 x 2000 мл). Водные слои объединяли, и pH доводили до 2 хлористым водородом (2М). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 x 3000 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-хлор-6-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты в виде твердого вещества (517,5 г, 37%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.86-7.83 (d, 1H, *J* = 14.4Гц), 7.20-7.16 (d, 1H, *J* = 17,2 Гц), 6.81 (s, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H, *J* = 15,6 Гц), 1.93-1.86 (m, 2H, *J* = 30,8 Гц), 1.1.0-1.06 (m, 3H, *J* = 15.2Гц); МС (ХИАД, *m/z*) = 296,1 (M+H).

Промежуточное соединение P18



6-Хлор-2-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойная кислота

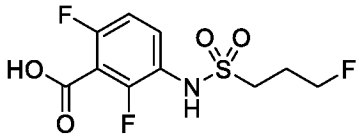
Стадия 1: Получение бензил-3-амино-6-хлор-2-фторбензоата. В высушенную пламенем круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и резиновой пробкой, загружали 4-хлор-2-фторанилин (5,00 г, 34,35 ммоль) и безводный THF (170 мл). Этот раствор охлаждали до -78°C и добавляли n-BuLi (2,5М в гексанах, 14,7 мл, 36,75 ммоль) в течение 15 минут. Эту смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут, и затем в реакционную смесь добавляли раствор 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (7,76 г, 36,1 ммоль) в THF (25 мл) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и затем медленно добавляли n-BuLi (2,5 М в гексанах, 15,11 мл, 37,79 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение одного часа, затем снова охлаждали до -78°C. Третью партию n-BuLi (2,5М в гексанах, 15,66 мл, 39,16 ммоль) медленно добавляли, и смесь перемешивали при -78°C в течение 75 минут. Бензилхлорформиат (7,40 г, 41,22 ммоль) медленно добавляли, и смесь перемешивали при -78°C в течение одного часа. Охлаждающую баню удаляли, и смесь нагревали до

температуры окружающей среды в течение 30 минут и затем гасили водой (70 мл) и концентрированной HCl (25 мл). Смесь продолжала нагреваться до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc. Экстракты промывали дважды насыщенным раствором $NaHCO_3$, один раз водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (30% этилацетата/гексан) с получением бензил-3-амино-6-хлор-2-фторбензоата (4,3 г, 45%) в виде масла. ^{1}H ЯМР ($(CD_3)_2SO$, 400 МГц) δ 7.37-7.48 (m, 5H), 7.07 (dd, 1H, *J* = 8, 2), 6.87 (t, 1H, *J* = 8), 5.61 (br s, 2H), 5.40 (s, 2H).

Стадия 2: Получение бензил-6-хлор-2-фтор-3-(*N*-(пропилсульфонил)пропил-сульфонамидо)бензоата. Бензил-3-амино-6-хлор-2-фторбензоат (4,3 г, 15.37 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (270 мл). Добавляли триэтиламин (5,36 мл, 38,43 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. Пропан-1-сульфонилхлорид (3,63 мл, 32,3 ммоль) добавляли шприцем, и образовывался осадок. После окончания добавления смесь нагревали до комнатной температуры, и исходное вещество израсходовалось, что было определено методом ТСХ (3:1 гексан:этилацетат). Смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл), промывали 2М водной HCl (2x100 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (40% этилацетата/гексан) с получением бензил-6-хлор-2-фтор-3-(*N*-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)бензоата (5,5 г, 72%) в виде масла, которое медленно затвердевало при стоянии. ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.28-7.45 (m, 7H), 5.42 (s, 2H), 3.58-3.66 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 4H), 1.08 (t, 6H, J=8).

Стадия 3: Получение 6-хлор-2-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты. Бензил-6-хлор-2-фтор-3-(*N*-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)бензоат (5,4 г, 10,98 ммоль) растворяли в THF (100 мл) и 1М водном KOH (100 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь подкисляли до pH примерно 2 2М водной HCl и экстрагировали EtOAc (2x). Экстракты промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали до твердого вещества, которое растирали со смесью гексаны/Et_2O с получением 6-хлор-2-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты (2,2 г, 68%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($(CD_3)_2SO$, 400 МГц) δ 9.93 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=8), 7.38 (dd, 1H, J = 8, 2), 3.11-3.16 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J = 8).

Промежуточное соединение P19

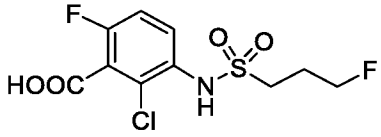


2,6-Дифтор-3-(3-фторпропилсульфонамидо)бензойная кислота

Стадия 1: Получение метил-2,6-дифтор-3-(*N*-(3-фторпропилсульфонил)-3-фторпропилсульфонамидо)бензоата. Метил-2,6-дифтор-3-(*N*-(3-фторпропилсульфонил)-3-фторпропилсульфонамидо)бензоат был получен по методике, описанной для **Промежуточного соединения 16**, Стадия 3, с использованием 3-фторпропилсульфонилхлорида вместо пропан-1-сульфонилхлорида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8.05-7.99 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89-3.74 (m, 4H), 2.26-2.11 (m, 4H).

Стадия 2: Получение 2,6-дифтор-3-(3-фторпропилсульфонамидо)бензойной кислоты. 2,6-Дифтор-3-(3-фторпропилсульфонамидо)бензойная кислота была получена по методике, описанной для **Промежуточного соединения P16**, Стадия 4, с использованием метил-2,6-дифтор-3-(*N*-(3-фторпропилсульфонил)-3-фторпропилсульфонамидо)бензоата вместо метил-2,6-дифтор-3-(*N*-(пропилсульфонил)-пропилсульфонамидо)бензоата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.64 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 296,1 (M-H).

Промежуточное соединение P20



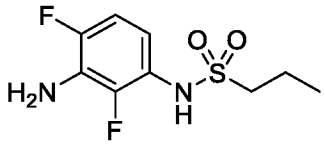
2-Хлор-6-фтор-3-(3-фторпропилсульфонамидо)бензойная кислота

Стадия 1: Получение метил-2-хлор-6-фтор-3-(3-фтор-*N*-(3-фтор-пропил-сульфонил)пропилсульфонамидо)бензоата. Метил-2-хлор-6-фтор-3-(3-фтор-*N*-(3-фторпропилсульфонил)пропилсульфонамидо)бензоат был получен по методике, описанной для **Промежуточного соединения P16**, Стадия 3, с использованием метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоата вместо метил-3-амино-2,6-дифторбензоата и с использованием 3-фторпропилсульфонилхлорида вместо пропан-1-сульфонилхлорида.

Стадия 2: Получение 2-хлор-6-фтор-3-(3-фторпропилсульфонамидо)бензойной кислоты. 2-Хлор-6-фтор-3-(3-фторпропилсульфонамидо)бензойная кислота (93% за 2 стадии) была получена по методике, описанной для **Промежуточного соединения P16**, Стадия 4, с использованием метил-2-хлор-6-фтор-3-(3-фтор-*N*-(3-

фторпропилсульфонил)пропилсульфонамидо)бензоата вместо бензил-6-хлор-2-фтор-3-(*N*-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)бензоата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.63 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 312,1, 314,1 (M-H).

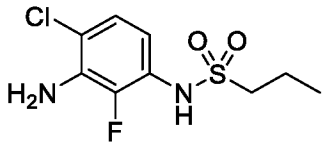
Промежуточное соединение P21



N-(3-Амино-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид

Триэтиламин (4,68 мл, 33,59 ммоль) и дифенилфосфорилазид (3,73 мл, 16,79 ммоль) добавляли в раствор 2,6-дифтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты (4,078 г, 14,6 ммоль) в THF (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем нагревали до 80°C в течение 2 часов. Добавляли воду (10 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 30/70 EtOAc/гексан, с получением *N*-(3-амино-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (2,03 г, 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 6.90–6.80 (m, 1H), 6.51 (td, *J*=8.7, 5.5, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.05–2.96 (m, 2H), 1.82–1.64 (m, 2H), 1.01–0.90 (m, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 251,1 (M+H).

Промежуточное соединение P22

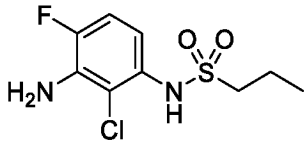


N-(3-Амино-4-хлор-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

Триэтиламин (1,84 мл, 13,2 ммоль) и дифенилфосфорилазид (1,43 мл, 6,61 ммоль) добавляли в раствор 6-хлор-2-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты (1,70 г, 5,75 ммоль) в THF (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли воду (6 мл), после чего реакционную смесь снова перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат, и слои разделяли. Органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0 до 50% EtOAc/гептан, с получением *N*-(3-амино-4-хлор-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (1,01 г, 66%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9.54 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.09–2.95 (t, 2H), 1.81–1.64 (m, 2H), 0.96 (t, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 267,1 (M+H).

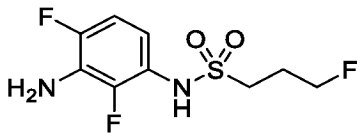
Промежуточное соединение P23



N-(3-Амино-2-хлор-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение было получено по методике, описанной для **Промежуточного соединения P21**, с использованием 2-хлор-6-фтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты вместо 2,6-дифтор-3-(пропил-сульфонамидо)бензойной кислоты в качестве исходного вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9.20 (s, 1H), 7.28-6.99 (m, 1H), 6.63 (td, *J*=8.7, 5.5, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.07–2.99 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.03–0.95 (m, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 267,1 (M+H).

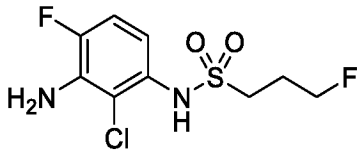
Промежуточное соединение P24



N-(3-Амино-2,4-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Триэтиламин (0,682 мл, 4,89 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,547 мл, 2,45 ммоль) добавляли в раствор 2,6-дифтор-3-(3-фторпропилсульфонамидо)бензойной кислоты (0,485 г, 1,63 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (1,18 мл, 65,2 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), и органический слой промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/этилацетат (4:1), с получением *N*-(3-амино-2,4-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,34 г, 77%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9.49 (br-s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.33 (br-s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 267,1 (M-H).

Промежуточное соединение P25



N-(3-Амино-2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоата. 2-Хлор-4-фторанилин (0,82 мл, 6,87 ммоль) растворяли в THF (54 мл) и охлаждали до -78°C под обратным потоком азота. Реакционную смесь медленно обрабатывали *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 2,94 мл, 7,35 ммоль) и затем после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям 15 мл раствором 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (1,55 г, 7,21 ммоль) в THF и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали медленно дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 2,94 мл, 7,35 ммоль), ледяную баню удаляли после окончания добавления, и реакционную смесь оставляли нагреваться в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали опять до -78°C и обрабатывали медленно дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 2,94 мл, 7,35 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 минут, после чего по каплям обрабатывали метилхлорформиатом (0,63 мл, 7,83 ммоль). После окончания добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали 4,0 М HCl и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, и затем реакционную смесь нейтрализовали до примерно pH 8 с использованием твердого $NaHCO_3$. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2x), и органические слои объединяли и промывали водой и рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоата (1,23 г, 88%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7.08 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

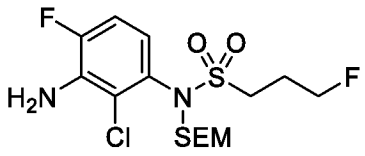
Стадия 2: Получение 2-хлор-6-фтор-3-((3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)-пропил)сульфонамидо)бензоата. В колбу на 250 миллилитров добавляли метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоат (5,09 г, 25,0 ммоль), дихлорметан (125 мл) и триэтиламин (10,5 мл, 75,0 ммоль) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали 3-фторпропан-1-сульфонилхлоридом (6,25 мл, 52,5 ммоль) в течение 20 минут. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc, которую промывали 0,1 н. водным раствором HCl, затем рассолом. Органический слой сушили

над Na_2SO_4 и концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением метил-2-хлор-6-фтор-3-((3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)-пропил)сульфонамидо)бензоата в виде коричневой жидкости (10,1 г, 90%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.49-7.52 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.74-3.85 (m, 4H), 2.29-2.39 (m, 4H).

Стадия 3: Получение 2-хлор-6-фтор-3-((3-фторпропил)сульфонамидо)бензойной кислоты. В колбу на 250 миллилитров добавляли метил-2-хлор-6-фтор-3-((3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)-пропил)сульфонамидо)бензоат (4,0 г, 8,85 ммоль), тетрагидрофуран (59,0 мл), метанол (9,84 мл) и 2,0 М гидроксид калия (26,6 мл, 53,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в EtOAc, и pH доводили до примерно 2 1М водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали рассолом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 2-хлор-6-фтор-3-((3-фторпропил)сульфонамидо)-бензойной кислоты в виде коричневого твердого вещества (2,15 г, 77%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.58-7.61 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.13 (t, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 312,1 (M-H).

Стадия 4: Получение *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. В колбу на 100 миллилитров добавляли 2-хлор-6-фтор-3-((3-фторпропил)сульфонамидо)бензойную кислоту (2,15 г, 6,854 ммоль), DMF (11,42 мл) и триэтиламин (2,866 мл, 20,56 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли дифенилфосфорилазид (2,216 мл, 10,28 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 минут, в это же время добавляли воду (18,28 мл, 6,854 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EtOAc (x4), и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,91 г, 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.94-7.02 (m, 2H), 6.55 (br-s, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.22 (br-s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 283,0 (M-H).

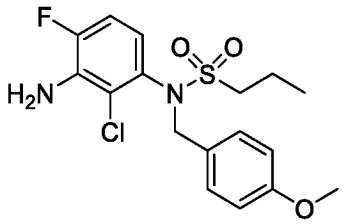
Промежуточное соединение P26



N-(3-Амино-2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамид

В колбу на 100 миллилитров добавляли *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид (**Промежуточное соединение P25**) (2,04 г, 7,17 ммоль) и DMF (28,7 мл) в атмосфере азота . Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали 60%-ным гидридом натрия в минеральном масле (0,387 г, 9,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, после чего добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,53 мл, 8,60 ммоль) в течение 5 минут. Реакцию контролировали методом ТСХ, пока все исходное вещество не израсходовалось. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (2,83 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.99-6.94 (dd, 1H), 6.88-6.84 (dd, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.29 (dd, 2H), 2.34-2.21 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Промежуточное соединение P27

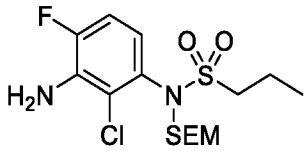


N-(3-Амино-2-хлор-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамид

N-(3-Амино-2-хлор-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамид (75 г, 280 ммоль) растворяли в DMF (200 мл). Добавляли порциями 60%-ную суспензию гидрида натрия в минеральном масле (11,85 г, 296 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут и нагревали до 40°C в течение двух часов. Эту гомогенную смесь охлаждали до 0°C и добавляли *пара*-метоксибензилхлорид (40,03 мл, 295,25 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 14 часов

реакционную смесь вливали в разбавленный раствор хлорида аммония (1750 мл), и водный слой декантировали, чтобы осталось масло. Это масло растирали три раза с водой (2 л). Оставшийся продукт переносили в 1-литровый химический стакан, разбавляли водой (800 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 30 минут и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили лиофилизацией с получением *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида (111,9 г, 99%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ = 7.11 (d, J=8.6, 2H), 6.96 (dd, J=10.6, 8.8, 1H), 6.81 (t, J=5.7, 2H), 6.51 (dd, J=8.7, 5.1, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.71 (d, J=14.4, 1H), 4.57 (d, J=14.4, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.21 (td, J=6.7, 1.4, 2H), 1.77 (dd, J=15.3, 7.5, 2H), 1.00 (t, J=7.4, 3H).

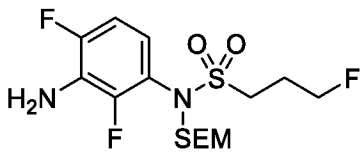
Промежуточное соединение P28



N-(3-Амино-2-хлор-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

В раствор *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (**Промежуточное соединение P27**) (10,0 г, 37,5 ммоль) в DMF (187 мл) при 0°C добавляли 60%-ную суспензию гидрида натрия в минеральном масле (1,65 г, 41,2 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (6,58 мл, 39,4 ммоль), и этот раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 35% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (12,7 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.97 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

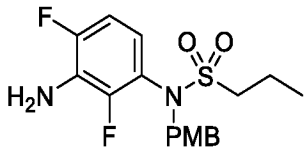
Промежуточное соединение P29



N-(3-Амино-2,4-дифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамид

В колбу на 10 мл добавляли *N*-(3-амино-2,4-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид (**Промежуточное соединение P24**) (204 мг, 0,764 ммоль) и DMF (3,0 мл) в атмосфере азота . Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали 60%-ным гидридом натрия в минеральном масле (41,3 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, после чего добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,163 мл, 0,917 ммоль) в течение 5 минут. Реакцию контролировали методом ТСХ, пока все исходное вещество не израсходовалось. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2,4-дифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (59,3 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.) 6.73-6.86 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.61 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.01 (s, 9H).

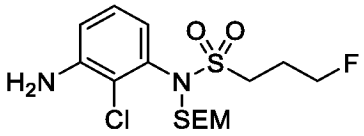
Промежуточное соединение P30



N-(3-Амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамид

В раствор *N*-(3-амино-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (1,05 г, 4,196 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C добавляли 60%-ную суспензию гидрида натрия в минеральном масле (0,1678 г, 4,196 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. В реакционную смесь добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (0,5694 мл, 4,196 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида (0,789 г, 51%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Промежуточное соединение P31



N-(3-Амино-2-хлорфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-нитрофенил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида. Раствор 2-хлор-3-нитроанилина (1,0 г, 5,79 ммоль) в CH_2Cl_2 (29,0 мл) обрабатывали триэтиламином (1,01 мл, 7,24 ммоль), затем 3-фтор-пропан-1-сульфонилхлоридом (1,47 мл, 11,6 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Дополнительно добавляли триэтиламин (1,01 мл, 7,24 ммоль) и 3-фтор-пропан-1-сульфонилхлорид (1,47 мл, 11,6 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Добавляли 50 мл 0,5 н. раствора HCl, и слои смешивали и разделяли. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-3-нитрофенил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида (2,44 г, 99%), и его использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-нитрофенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-3-нитрофенил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида (2,44 г, 5,80 ммоль) в THF (11,6 мл) и MeOH (3,87 мл) добавляли NaOH (5,80 мл, 11,6 ммоль, 2,0M водный), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили добавлением 1 н. HCl (10 мл), и смесь концентрировали для удаления MeOH. Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 5% EtOAc/DCM, с получением *N*-(2-хлор-3-нитрофенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,933 г, 54%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Получение *N*-(3-амино-2-хлорфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-3-нитрофенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,933 г, 3,14 ммоль) в EtOH (15,7 мл) и воде (3,93 мл) добавляли порошок железа (1,76 г, 31,4 ммоль) одной порцией, затем добавляли NH_4Cl (0,168 г, 3,14 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 2,5 часов. Смесь фильтровали через Celite®, промывали MeOH, и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc, затем промывали водой и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали

колоночной хроматографией, элюируя смесью от 5% до 40% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2-хлорфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в виде оранжевого масла (0,711 г, 84%).

Стадия 4: Получение *N*-(3-амино-2-хлорфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-амино-2-хлорфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,679 г, 2,55 ммоль) в DMF (10,2 мл) охлаждали до 0°C в бане вода/лед. Раствор обрабатывали 60%-ным гидридом натрия в минеральном масле (0,137 г, 3,44 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,541 мл, 3,05 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 1 часа при 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl, и смесь нагревали до температуры окружающей среды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью от 10% до 30% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2-хлорфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (0,726 г, 71%) в виде густого желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.09 (t, 1H); 6.90 (dd, 1H); 6.80 (dd, 1H); 5.26 (br-m, 1H); 4.74 (br-m, 1H); 4.62 (t, 1H); 4.51 (t, 1H); 4.18 (br-s, 2H); 3.65 (br-m, 2H); 3.31 (m, 2H); 2.29 (m, 2H); 0.92 (m, 2H); 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P32

N-(3-Амино-4-фтор-2-метилфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

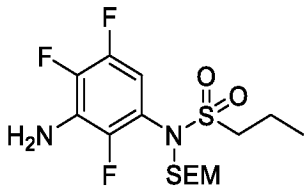
Стадия 1: Получение 6-фтор-2-метил-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты. В раствор метил-3-амино-6-фтор-2-метилбензоата (900 мг, 4,913 ммоль) и триэтиламина (2,05 мл, 14,74 ммоль) в дихлорметане (19,6 мл) добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (1,38 мл, 12,28 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (19,6 мл) и метаноле (4,9 мл) и обрабатывали 2,0 М гидроксидом калия (14,7 мл, 29,48 ммоль) при 50°C в течение 60 часов. Раствор концентрировали и

промывали Et_2O. Водный слой доводили до примерно pH 2 концентрированной HCl и экстрагировали смесью 4:1 DCM/IPA. Органические слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 6-фтор-2-метил-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты (1,13 г, 84%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.2 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-амино-4-фтор-2-метилфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-фтор-2-метил-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты (1,13 г, 4,105 ммоль) в DMF (41,05 мл) добавляли триэтиламин (1,716 мл, 12,31 ммоль) и дифенилфосфорилазид (1,33 мл, 6,157 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Затем добавляли воду (5,86 мл, 4,105 ммоль), и раствор нагревали до 80°C в течение ночи. Раствор гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 10:90 EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-4-фтор-2-метилфенил)пропан-1-сульфонамида (0,88 г, 87%). МС (ХИАД, m/z) = 247,1 [M+H].

Стадия 3: В раствор *N*-(3-амино-4-фтор-2-метилфенил)пропан-1-сульфонамида (880 мг, 3,57 ммоль) в DMF (23,8 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 193 мг, 4,82 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (717 мкл, 4,29 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали by 60%-ной суспензией гидрида натрия в минеральном масле, элюируя смесью от 10% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-4-фтор-2-метилфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (590 мг, 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.87 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P33



N-(3-Амино-2,4,5-трифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение метил-3-амино-2,5,6-трифторбензоата. 2,4,5-Трифторанилин (3,00 г, 20,394 ммоль) растворяли в THF (100 мл) и охлаждали до -78°C под обратным потоком N_2. Реакционную смесь обрабатывали медленно *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 8,97 мл, 22,434 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям раствором 1,2-бис(хлордиметилсилил)-этана (4,61 г, 21,414 ммоль) в THF (50 мл) и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали медленно дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 8,97 мл, 22,434 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться в течение 30 минут. Реакционную смесь опять охлаждали до -78°C и обрабатывали медленно дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 8,97 мл, 22,434 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям метилхлорформиатом (2,36 мл, 30,591 ммоль). Холодную баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и подкисляли до примерно pH 1, используя 4,0 М HCl, и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь доводили до примерно pH 8, используя твердый $NaHCO_3$, и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 5:95 гексаны/этилацетат, затем обращенно-фазовой C18 хроматографией, элюируя смесью 5:95 вода/ацетонитрил с 0,1% TFA. Продукт распределяли между DCM и насыщенным водным $NaHCO_3$. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением метил-3-амино-2,5,6-трифторбензоата (2,34 г, 56%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6.88 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Стадия 2: Получение метил-2,3,6-трифтор-5-(*N*-(пропилсульфонил)-пропилсульфонамидо)бензоата. В раствор метил-3-амино-2,5,6-трифторбензоата (2,32 г, 11,31 ммоль) и триэтиламина (4,729 мл, 33,93 ммоль) в дихлорметане (45,24 мл) добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (3,170 мл, 28,27 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением метил-2,3,6-трифтор-5-(*N*-(пропилсульфонил)-пропилсульфонамидо)бензоата (3,08 г, 65%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 1H),

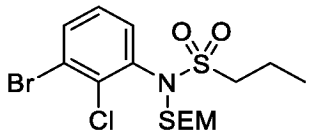
3.99 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1.1 (t, 6H).

Стадия 3: Получение 2,3,6-трифтор-5-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты. В раствор метил-2,3,6-трифтор-5-(*N*-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)бензоата (3,08 г, 7,38 ммоль) в метаноле (8,20 мл) и тетрагидрофуране (49,2 мл) добавляли 2,0 М гидроксид калия (22,1 мл, 44,3 ммоль), и смесь нагревали до 50°C в течение ночи. THF/MeOH удаляли под вакуумом, и остаток разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой доводили до примерно pH 2 концентрированной HCl и экстрагировали смесью 4:1 DCM/IPA. Органические слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2,3,6-трифтор-5-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты (1,6 г, 73%). МС (ХИАД, m/z) = 296,1 [M-H].

Стадия 4: Получение *N*-(3-амино-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 2,3,6-трифтор-5-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты (1,6 г, 5,383 ммоль) в DMF (53,83 мл) добавляли триэтиламин (2,251 мл, 16,15 ммоль) и дифенилфосфорилазид (1,740 мл, 8,074 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Затем добавляли воду (7,690 мл, 5,383 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 часов. Раствор гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамида (0,733 г, 51%). МС (ХИАД, m/z) = 267,0 [M-H].

Стадия 5: Получение *N*-(3-амино-2,4,5-трифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-амино-2,4,5-трифторфенил)-пропан-1-сульфонамида (733 мг, 2,73 ммоль) в DMF (13,7 мл) при 0°C добавляли 60%-ную суспензию гидрида натрия в минеральном масле (148 мг, 3,69 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (582 мкл, 3,28 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-амино-2,4,5-трифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (1,02 г, 94%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.66 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 (br-s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.04 (t, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P34



N-(3-Бром-2-хлорфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

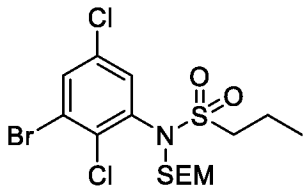
Стадия 1: Получение *N*-(3-бром-2-хлорфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. 3-Бром-2-хлоранилин (2,026 г, 9,813 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и обрабатывали триэтиламином (4,103 мл, 29,44 ммоль). Добавляли 1-пропансульфонилхлорид (2,420 мл, 21,59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Через 16 часов дополнительно добавляли триэтиламин (2,05 мл, 14,72 ммоль, 1,5 эквив.) и 1-пропансульфонилхлорид (1,21 мл, 10,79 ммоль, 1,1 эквив.), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-бром-2-хлорфенил)-*N*-(пропилсульфонил)-пропан-1-сульфонамида (4,1 г, 99%). Это вещество использовали напрямую на Стадии 2 без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(3-бром-2-хлорфенил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Бром-2-хлорфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамид (4,1 г, 9,81 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и обрабатывали 1,0 М гидроксидом натрия (19,63 мл, 19,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и доводили до примерно pH 4, используя 4,0 М HCl. Водную фазу экстрагировали DCM (2x50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до коричневого масла. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 14% EtOAc/86% гексанов, с получением *N*-(3-бром-2-хлорфенил)пропан-1-сульфонамида в виде желтого твердого вещества (2,90 г, 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-бром-2-хлорфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Бром-2-хлорфенил)пропан-1-сульфонамид (1,063 г, 3,40 ммоль) растворяли в DMF (18 мл) и охлаждали в бане лед/вода в течение 10 минут под аргоном. В реакционную смесь добавляли 60%-ную суспензию гидрида натрия в минеральном масле (0,1428 г, 3,57 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение примерно 15 минут до прекращения выделения газа. Добавляли (2-

(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,724 мл, 4,08 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды под аргоном в течение 45 минут. Раствор гасили H_2O (50 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-бром-2-хлорфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида в виде светло-желтого масла (1,38 г, 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.56 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 5.22 (d,1H), 4.78 (d, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.99-0.81(m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P35



N-(3-Бром-2,5-дихлорфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

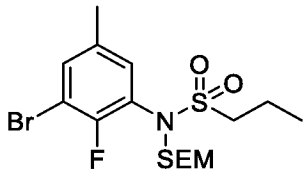
Стадия 1: Получение *N*-(3-бром-2,5-дихлорфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. Триэтиламин (1,794 мл, 12,87 ммоль) добавляли к 3-бром-2,5-дихлоранилину (1,0 г, 4,151 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлориду (1,070 мл, 9,547 ммоль) в DCM (30 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 60 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), и водный слой экстрагировали DCM (2 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-бром-2,5-дихлорфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,87 г, 99%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(3-бром-2,5-дихлорфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-бром-2,5-дихлорфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,87 г, 4,13 ммоль, 1,92 М) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбоната натрия моногидрат (15 мл, 28,9 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали для удаления ацетонитрила, и 10%-ную водную лимонную кислоту добавляли для доведения pH до примерно 3. Продукт экстрагировали DCM (3x50 мл), и органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением темно-коричневого твердого вещества,

которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-бром-2,5-дихлорфенил)пропан-1-сульфонамида в виде светло-коричневого твердого вещества (700 мг, 49%). МС (ХИАД, *m/z*) = 343,9 (M-H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-бром-2,5-дихлорфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Бром-2,5-дихлорфенил)пропан-1-сульфонамид (645 мг, 1,859 ммоль) растворяли в DMF (9,2 мл) под аргоном, и смесь охлаждали в бане лед/вода. В реакционную смесь добавляли (81,77 мг, 2,044 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (395,6 мкл, 2,230 ммоль), и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение ночи. Раствор гасили H_2O (50 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc/гексан) с получением *N*-(3-бром-2,5-дихлорфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида в виде желтого масла (575,8 мг, 65%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P36



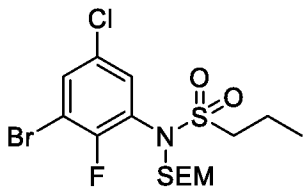
N-(3-Бром-2-фтор-5-метилфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-бром-2-фтор-5-метилфенил)-*N*-(пропилсульфонил)-пропан-1-сульфонамида. Триэтиламин (1059 мкл, 7,596 ммоль) добавляли в раствор 3-бром-2-фтор-5-метиланилина (500 мг, 2,450 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорида (631,8 мкл, 5,636 ммоль) в DCM (24,5 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили 100 мл воды, и водный слой экстрагировали DCM (2x40 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4 и концентрировали с получением *N*-(3-бром-2-фтор-5-метилфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,01 г, 99%) в виде оранжевого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Получение *N*-(3-бром-2-фтор-5-метилфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-бром-2-фтор-5-метилфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,01 г, 2,40 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли карбонат натрия (15 мл, 18,16 ммоль, 1,2М), и реакционную смесь нагревали до 80°С в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали для удаления ацетонитрила, и 10%-ную водную лимонную кислоту добавляли для доведения pH до примерно 3. Продукт экстрагировали DCM (3 x 50 мл), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением темно-коричневого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10% EtOAc/DCM, с получением *N*-(3-бром-2-фтор-5-метилфенил)пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (650,9 мг, 81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-бром-2-фтор-5-метилфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Бром-2-фтор-5-метилфенил)пропан-1-сульфонамид (524 мг, 1,689 ммоль) растворяли в DMF (8,45 мл) под аргоном, и смесь охлаждали в бане лед/вода. В реакционную смесь добавляли 60%-ную суспензию гидрида натрия в минеральном масле (74,32 мг, 1,858 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут. Добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (359,5 мкл, 2,027 ммоль), и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 10%-ной водной лимонной кислотой (50 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-бром-2-фтор-5-метилфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида в виде белых кристаллов (588,4 мг, 79%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P37



N-(3-Бром-5-хлор-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-

сульфонамид

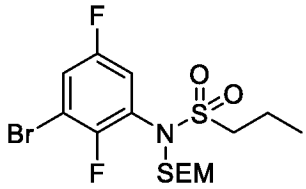
Стадия 1: Получение *N*-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-*N*-(пропилсульфонил)-пропан-1-сульфонамида. Триэтиламин (1733 мкл, 12,43 ммоль) добавляли к 3-бром-5-хлор-2-фторанилину (900 мг, 4,010 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлориду (1034 мкл, 9,222 ммоль) в DCM (30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили 100 мл воды, и водный слой экстрагировали DCM (2x40 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,7 г, 95%) который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,7 г, 4,01 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли карбонат натрия (15 мл, 28,5 ммоль, 1,9 М), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и pH доводили до примерно 3 10%-ной водной лимонной кислотой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением светло-коричневого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc (9:1), с получением *N*-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (1,3 г, 97%). МС (ХИАД, *m/z*) = 327,9, 329,9 (M-H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Бром-5-хлор-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамид (1 г, 3,025 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) под аргоном и охлаждали в ледяной бане в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляли 60%-ную суспензию гидрида натрия в минеральном масле (0,1331 г, 3,327 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,644 мл, 3,630 ммоль), ледяную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc (9:1), с получением *N*-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-

пропан-1-сульфонамида в виде прозрачного масла (751,9 мг, 54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.60-7.56 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P38



N-(3-Бром-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

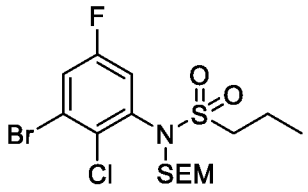
Стадия 1: Получение *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. Триэтиламин (1,768 мл, 12,68 ммоль) добавляли в раствор 3-бром-2,5-дифторанилина гидрохлорида (1 г, 4,091 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорида (0,963 мл, 8,59 ммоль) в DCM (41 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, затем гасили водой (100 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (50 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,6 г, 93%), который напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Получение *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,6 г, 3,81 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли карбонат натрия (15 мл, 26,6 ммоль, 1,77 М), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали для удаления ацетонитрила, и pH доводили до примерно 3 10%-ной водной лимонной кислотой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением светло-коричневого твердого вещества, которое очищали на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc (9:1), с получением *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (844 мг, 71%). МС (ХИАД, *m/z*) = 311,9, 313,9 (M-H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Бром-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид (700 мг, 2,228 ммоль) растворяли в DMF (11 мл) под аргоном и охлаждали в бане лед/вода в течение 5 минут. Добавляли 60%-ную

суспензию гидрида натрия в минеральном масле (93,58 мг, 2,340 ммоль), и реакционную смесь перемешивали до прекращения выделения газа. Добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (474,3 мкл, 2,674 ммоль), и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc (1:1), с получением *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида в виде белых кристаллов (801,4 мг, 81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P39



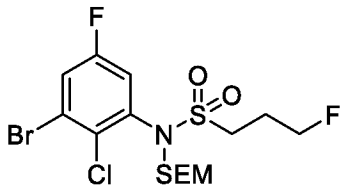
N-(3-Бром-2-хлор-5-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. 3-Бром-2-хлор-5-фторанилин (2,38 г, 10,60 ммоль) растворяли в DCM (105 мл) и затем обрабатывали последовательно триэтиламином (4,434 мл, 31,81 ммоль) и 1-пропансульфонилхлоридом (2,615 мл, 23,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM (250 мл), промывали насыщенным $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в THF (50 мл), обрабатывали гидроксидом калия (15,91 мл, 31,81 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли до примерно pH 4, используя 4,0 M HCl, и затем экстрагировали DCM (2 x 200 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (3,14 г, 90%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ = 9.83 (s, 1H), 7.67-7.64 (dd, 1H), 7.40-7.36 (dd, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0.99-0.95 (t, 3H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-

этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Бром-2-хлор-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамид (3,14 г, 9,50 ммоль) растворяли в DMF (48 мл), охлаждали в бане лед/вода. Добавляли 60%-ную суспензию гидрида натрия в минеральном масле (0,570 г, 14,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали до прекращения выделения газа. Добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (2,02 мл, 11,4 ммоль), и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл), и затем объединенные органические слои промывали водой (3 x 100 мл) и рассолом (1 x 50 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (4,00 г, 91%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ = 7.96-7.93 (dd, 1H), 7.63-7.60 (dd, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.03-1.00 (t, 3H), 0.88-0.84 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

Промежуточное соединение P40



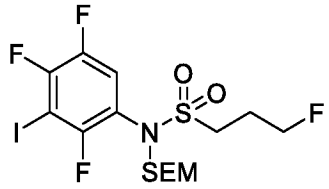
N-(3-Бром-2-хлор-5-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. 3-Бром-2-хлор-5-фторанилин (1,10 г, 4,90 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) и затем обрабатывали последовательно триэтиламином (2,05 мл, 14,7 ммоль) и 3-фтор-пропан-1-сульфонилхлоридом (1,28 мл, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли дополнительным DCM (100 мл) и промывали насыщенным $NaHCO_3$ (1x100 мл) и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в THF (50 мл) и обрабатывали 2,0 М гидроксидом калия (7,35 мл, 14,7 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли до примерно pH 4, используя 4,0 М HCl, затем экстрагировали DCM (2x200 мл), и затем объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)-3-фторпропан-1-

сульфонамида (1,29 г, 76%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ = 10.00 (s, 1H), 7.70-7.67 (dd, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 4.61-4.58 (t, 1H), 4.49-4.47 (t, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Бром-2-хлор-5-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид (1,29 г, 3,70 ммоль) растворяли в DMF (19 мл), охлаждали до 0°C и затем обрабатывали последовательно гидридом натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,222 г, 5,55 ммоль) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлоридом (0,788 мл, 4,44 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл), и затем объединенные органические слои промывали водой (3 x 100 мл) и рассолом (1 x 50 мл) и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (1,24 г, 70%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ = 7.98-7.95 (dd, 1H), 7.66-7.63 (dd, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.65-4.62 (t, 1H), 4.53-4.50 (t, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Промежуточное соединение P41



3-Фтор-*N*-(2,4,5-трифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 2,4,5-трифтор-3-йоданилина. Раствор 2,4,5-трифторанилина (3,0 г, 20,394 ммоль) в 150 мл THF охлаждали до -78°C в атмосфере азота, и раствор обрабатывали медленно *н*-бутиллитием (2,5 M в гексанах, 8,97 мл, 22,43 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Затем раствор 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (4.61 г, 21,4 ммоль) в 50 мл THF медленно добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 15 минут. Затем медленно добавляли *н*-бутиллитий (2,5 M в гексанах, 8,97 мл, 22,43 ммоль), и реакционную смесь извлекали из бани с температурой -78°C и оставляли нагреваться в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали назад до -78°C и медленно добавляли *н*-бутиллитий (2,5 M в гексанах,

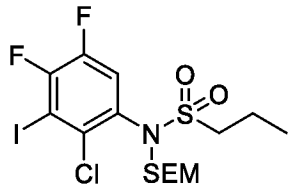
8,97 мл, 22,43 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Затем медленно добавляли раствор йода (7,764 г, 30,59 ммоль) в 50 мл THF, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор гасили примерно 10 мл 4M HCl и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 20 мл насыщенного тиосульфата натрия, и раствор доводили до примерно pH 8 твердым $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 15 минут. Раствор гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водой, рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали диоксидом кремния, элюируя смесью от 10% до 50% EtOAc/гексаны, с получением 2,4,5-трифтор-3-йоданилина (5,1 г, 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.66 (m, 1H), 3.78 (br-s, 2H).

Стадия 2: Получение 3-фтор-*N*-(2,4,5-трифтор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 2,4,5-трифтор-3-йоданилина (2,5 г, 9,16 ммоль) в дихлорметане (45,8 мл) при 0°C добавляли 3-фторпропан-1-сульфонилхлорид (2,29 мл, 19,2 ммоль) и триэтиламин (3,83 мл, 27,5 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (45,8 мл) и обрабатывали 2,0 M Na_2CO_3 (36,6 мл, 73,3 ммоль) при 60°C в течение 45 минут. pH доводили до примерно 3 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 3-фтор-*N*-(2,4,5-трифтор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (2,72 г, 75%). МС (ХИАД, m/z) = 395,9 [M-H].

Стадия 3: Получение 3-фтор-*N*-(2,4,5-трифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 3-фтор-*N*-(2,4,5-трифтор-3-йодфенил)-пропан-1-сульфонамида (2,72 г, 6,85 ммоль) в DMF (34,2 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,370 г, 9,25 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (1,46 мл, 8,22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением 3-фтор-*N*-(2,4,5-трифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (3,11 г, 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 7.39 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 0.93 (t, 2H), 0.03 (s, 9H).

Промежуточное соединение P42



N-(2-Хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 2-хлор-4,5-дифтор-3-йоданилина. 2-Хлор-4,5-дифторанилин (5,08 г, 31,06 ммоль) растворяли в THF (200 мл) и охлаждали до -78°C под обратным потоком N_2. Реакционную смесь обрабатывали медленно *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 13,667 мл, 34,167 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям раствором 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (7,021 г, 32,61 ммоль) в THF (50 мл) и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 13,667 мл, 34,167 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали назад до -78°C и медленно обрабатывали дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 13,667 мл, 34,167 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям раствором йода (11,825 г, 46,591 ммоль) в THF (100 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор гасили 4М HCl до примерно pH 1 и перемешивали в течение 30 минут. Раствор доводили до примерно pH 8 твердым $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали 3,0 М тиосульфатом натрия и экстрагировали EtOAc (2x). Органические слои промывали водой, рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc/гексан) с получением 2-хлор-4,5-дифтор-3-йоданилина (4,86 г, 54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6.83 (m, 1H) 5.75 (s, 2H).

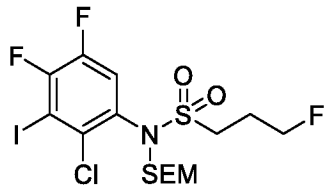
Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4,5-дифтор-3-йоданилина (2,1 г, 7,255 ммоль) в дихлорметане (36,28 мл) при 0°C добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (1,708 мл, 15,24 ммоль) и триэтиламин (3,034 мл, 21,77 ммоль), и

реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (3,1 г, 85%), который использовали без очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (3,1 г, 6,2 ммоль) в ацетонитриле (31 мл) и 2,0 М карбонат натрия (25 мл, 49 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Раствор доводили до примерно pH 4 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 1% до 20% EtOAc/DCM, с получением *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (0,91 г, 37%). МС (ХИАД, m/z) = 393,9 [M-H].

Стадия 4: Получение *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (910 мг, 2,30 ммоль) в DMF (11,5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 124,2 мг, 3,106 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (489,6 мкл, 2,760 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (1118 мг, 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.44 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.16 (t, 3H), 1.0 (m, 2H) 0.03 (s, 9H).

Промежуточное соединение P44



N-(2-Хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-

метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 2-хлор-4,5-дифтор-3-йоданилина. 2-Хлор-4,5-дифторанилин (5,08 г, 31,060 ммоль) растворяли в THF (200 мл) и охлаждали до -78°C под обратным потоком азота. Реакционную смесь обрабатывали медленно *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 13,667 мл, 34,167 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям раствором 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (7,021 г, 32,614 ммоль) в THF (50 мл) и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 13,667 мл, 34,167 ммоль) Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали назад до -78°C и медленно обрабатывали дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 13,667 мл, 34,167 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям раствором йода (11,825 г, 46,591 ммоль) в THF (100 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор гасили 4М HCl до примерно pH 1 и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь доводили до примерно pH 8, используя твердый $NaHCO_3$. Реакционную смесь обрабатывали 3,0 М тиосульфатом натрия и экстрагировали EtOAc (2x). Органические слои промывали водой, рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением 2-хлор-4,5-дифтор-3-йоданилина (4,86 г, 54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 6.83 (m, 1H) 5.75 (s, 2H).

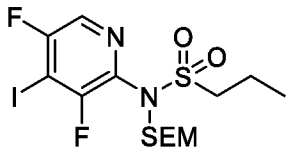
Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)-сульфонил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4,5-дифтор-3-йоданилина (2,1 г, 7,26 ммоль) в дихлорметане (36,3 мл) при 0°C добавляли 3-фторпропан-1-сульфонилхлорид (1,81 мл, 15,2 ммоль) и триэтиламин (3,03 мл, 21,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)-сульфонил)пропан-1-сульфонамида (3,8 г, 97%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((3-

фторпропил)сульфонил)-пропан-1-сульфонамида (3,8 г, 7,07 ммоль) в ацетонитриле (35,3 мл) и 2,0 М карбонат натрия (28,3 мл, 56,5 ммоль) нагревали до 60°C в течение 1 часа. Раствор доводили до примерно pH 4 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали диоксидом кремния, элюируя смесью от 1% до 20% EtOAc/DCM, с получением *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (2,89 г, 99%). МС (ХИАД, m/z) = 411,9 [M-H].

Стадия 4: Получение *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (2,89 г, 6,99 ммоль) в DMF (34,9 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,377 г, 9,43 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (1,49 мл, 8,39 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (3,46 г, 91%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.48 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.58 (t, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.3 (t, 2H), 2.3 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P45



N-(3,5-Дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-амина. 2-Амино-3,5-дифторпиридин (7,07 г, 54,3 ммоль) растворяли в THF (250 мл) и охлаждали до -78°C. Реакционную смесь обрабатывали 2,5 М раствором *н*-бутиллития в гексанах (54,3 мл, 136 ммоль) и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали по каплям 50 мл THF-раствора йода (41,4 г, 163 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили 10% тиосульфатом натрия и экстрагировали EtOAc (2x).

Органические слои промывали водой и рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 60% гексаны/ацетон, с получением 3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-амина (8,5 г, 61%). МС (ХИАД, m/z) = 257,0 [M+H].

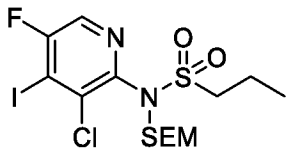
Стадия 2: Получение *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. Триэтиламин (1,134 мл, 8,138 ммоль) добавляли к 3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-амину (0,992 г, 3,875 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлориду (0,912 мл, 8,138 ммоль) в DCM (38,75 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические экстракты промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4 и концентрировали с получением *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,8 г, 99%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,8 г, 3,84 ммоль) в ацетонитриле (19,2 мл) и 2,0 М карбонат натрия (13,5 мл, 26,9 ммоль) нагревали до 80°C в течение 1 часа. Раствор доводили до примерно pH 3 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 95% EtOAc/DCM, с получением *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (0,664 г, 48%). МС (ХИАД, m/z) = 363,0 [M+H].

Стадия 4: Получение *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (661 мг, 1,83 ммоль) в DMF (9,1 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (98,6 мг, 2,46 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (388 мкл, 2,19 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (808 мг, 90%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 1.95 (m, 2H) 1.09 (t, 2H), 0.89 (t, 3H), 0.02 (s, 9H);

МС (ХИАД, m/z) = 493.1 [M+H].

Промежуточное соединение P46



N-(3,5-Дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-амина. В колбу на 500 мл добавляли 3-хлор-5-фторпиридин-2-амин (5,67 г, 38,7 ммоль) и тетрагидрофуран (193 мл). Раствор охлаждали до -78°C, обрабатывали добавлением по каплям 2,5 М раствора *н*-бутиллития в гексанах (38,7 мл, 96,7 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Раствор йода (29,5 г, 116 ммоль) в тетрагидрофуране (59,3 мл) добавляли по каплям из капельной воронки. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0% до 95% ацетон/DCM, с получением 3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-амина (5,7 г, 54%). МС (ХИАД, m/z) = 272,9 [M+H].

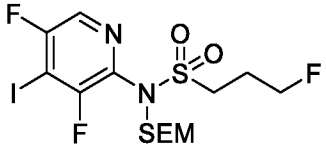
Стадия 2: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-амина (4,0 г, 14,68 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорида (3,456 мл, 30,83 ммоль) в дихлорметане (73,41 мл) добавляли триэтиламин (4,297 мл, 30,83 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (7 г, 98%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки. МС (ХИАД, m/z) = 485,0 [M+H].

Стадия 3: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (7,0 г, 14 ммоль) в ацетонитриле (72 мл) и 2,0 М Na_2CO_3 (51 мл, 101 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 60 часов и затем нагревали до 70°C в течение 90 минут. Раствор доводили до

примерно pH 3 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Реакционную смесь Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали диоксидом кремния, элюируя смесью от 5% до 75% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (4,3 г, 79%). МС (ХИАД, m/z) = 378,9 [M+H].

Стадия 4: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (4,30 г, 11,4 ммоль) в DMF (56,8 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (0,613 г, 15,3 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (2.42 мл, 13,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (4,08 г, 71%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 1.95 (m, 2H) 1.09 (t, 2H), 0.89 (t, 3H), 0.02 (s, 9H); МС (ХИАД, m/z) = 509,1 [M+H].

Промежуточное соединение P47



N-(3,5-Дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-амина. 2-Амино-3,5-дифторпиридин (7,07 г, 54,3 ммоль) растворяли в THF (250 мл) и охлаждали до -78°C. Реакционную смесь обрабатывали 2,5 M раствором *н*-бутиллития в гексанах (54,3 мл, 136 ммоль) и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали по каплям 50 мл THF-раствора йода (41,4 г, 163 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили 10%-ным тиосульфатом натрия и экстрагировали EtOAc (2x). Органические слои промывали водой и рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле,

элюируя смесью от 5% до 60% гексаны/ацетон, с получением 3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-амина (8,5 г, 61%). МС (ХИАД, m/z) = 257,0 [M+H].

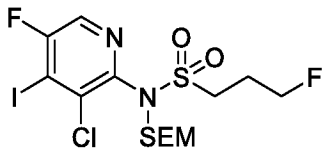
Стадия 2: Получение *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)-сульфонил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-амина (1,40 г, 5.47 ммоль) и 3-фторпропан-1-сульфонилхлорида (1,43 мл, 12,0 ммоль) в дихлорметане (27,3 мл) добавляли триэтиламин (2,29 мл, 16,4 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида (2,7 г, 98%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки. МС (ХИАД, m/z) = 504,9 [M+H].

Стадия 3: Получение *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида (2,7 г, 5,4 ммоль) в ацетонитриле (27 мл) и 2,0 М карбонат натрия (21 мл, 43 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Раствор доводили до примерно pH 4 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 1% до 20% EtOAc/DCM, с получением *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (1,6 г, 79%). МС (ХИАД, m/z) = 380,9 [M+H].

Стадия 4: Получение *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (1,6 г, 4,209 ммоль) в DMF (21,05 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,2273 г, 5,682 ммоль) и затем (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,8959 мл, 5,051 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (1,97 г, 92%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.66 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.34 (m, 2H) 1.09

(t, 2H), 0.89 (t, 3H) 0.01 (s, 9H); МС (ХИАД, m/z) = 511,0 [M+H].

Промежуточное соединение P48



N-(3-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-амина. В колбу на 500 мл добавляли 3-хлор-5-фторпиридин-2-амин (5,67 г, 38,7 ммоль) и тетрагидрофуран (193 мл). Раствор охлаждали до -78°C, обрабатывали добавлением по каплям 2,5 М раствора *н*-бутиллития в гексанах (38,7 мл, 96,7 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем раствор йод (29,5 г, 116 ммоль) в тетрагидрофуране (59,3 мл) добавляли по каплям из капельной воронки, и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0 до 95% ацетон/DCM, с получением 3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-амина (5,7 г, 54%). МС (ХИАД, m/z) = 272,9 [M+H].

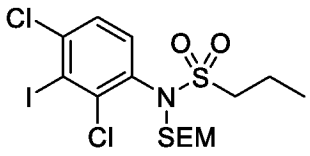
Стадия 2: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)-сульфонил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-амина (1,28 г, 4,698 ммоль) и 3-фторпропан-1-сульфонилхлорида (1,362 мл, 11,75 ммоль) в дихлорметане (23,49 мл) добавляли триэтиламин (1,637 мл, 11,75 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Реакционную смесь Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида (1,85 г, 76%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки. МС (ХИАД, m/z) = 520,9 [M+H].

Стадия 3: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)-пропан-1-сульфонамида (1,85 г, 3,55 ммоль) в ацетонитриле (17,8 мл) и 2,0 М Na_2CO_3 (12,4 мл, 24,9 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Раствор доводили до примерно pH 3 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь

гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 95% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (1,01 г, 72%). МС (ХИАД, m/z) = 396,9 [M+H].

Стадия 4: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (1,01 г, 2,55 ммоль) в DMF (12,7 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,138 г, 3,44 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,542 мл, 3,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (0,912 г, 68%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.54, (t, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.34 (m, 2H) 1.09 (t, 2H), 0.89 (t, 3H) 0.01 (s, 9H); МС (ХИАД, m/z) = 526.9 [M+H].

Промежуточное соединение P49



N-(2,4-Дихлор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

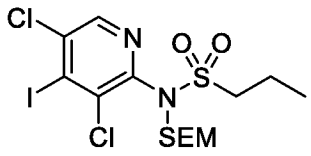
Стадия 1: Получение 2,4-дихлор-3-йоданилина. Раствор 2,4-дихлоранилина (2,0 г, 12,345 ммоль) в 80 мл THF охлаждали до -78°C в атмосфере азота, и раствор обрабатывали медленно *н*-бутиллитием (2,5 M в гексанах, 5,432 мл, 13,579 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Затем раствор 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (2,790 г, 12,962 ммоль) в 30 мл THF добавляли в реакционную смесь, и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Медленно добавляли *н*-бутиллитий (2,5 M в гексанах, 5,432 мл, 13,579 ммоль), и реакционную смесь извлекали из бани с температурой -78°C и оставляли нагреваться в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали назад до -78°C и медленно добавляли *н*-бутиллитий (2,5 M в гексанах, 5,432 мл, 13,579 ммоль) и перемешивали при -78°C в

течение 20 минут. Затем медленно добавляли раствор йода (4,70 г, 18,517 ммоль) в 30 мл THF, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор гасили примерно 10 мл 4M HCl и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 20 мл насыщенного тиосульфата натрия, и раствор доводили до примерно pH 8 твердым $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водой, рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 10% до 50% EtOAc/гексаны, с получением 2,4-дихлор-3-йоданилина (1,35 г, 38%). МС (ХИАД, m/z) = 287,9 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(2,4-дихлор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 2,4-дихлор-3-йоданилина (1,35 г, 4,69 ммоль) в дихлорметане (23,4 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1,96 мл, 14,1 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорид (1,11 мл, 9,85 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои концентрировали, и остаток растворяли в ацетонитриле (23,4 мл), обрабатывали 2,0M Na_2CO_3 (18,8 мл, 37,5 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Раствор доводили до примерно pH 5 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2,4-дихлор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (1,8 г, 97%). МС (ХИАД, m/z) = 391,9 [M-H].

Стадия 3: Получение *N*-(2,4-дихлор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2,4-дихлор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (1,8 г, 4,57 ммоль) в DMF (30,5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,247 г, 6,17 ммоль) и затем (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,917 мл, 5,48 ммоль), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 10% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(2,4-дихлор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (2,3 г, 96%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P50



N-(3,5-Дихлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

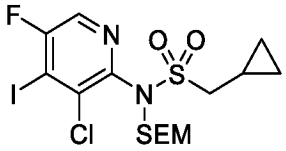
Стадия 1: Получение 3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-амина. Раствор 3,5-дихлорпиридин-2-амина (2,9 г, 17,791 ммоль) в 150 мл THF охлаждали до -78°C в атмосфере N_2, и раствор обрабатывали медленно *н*-бутиллитием (2,5 M в гексанах, 7,83 мл, 19,570 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Затем раствор 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (4,021 г, 18,681 ммоль) в 50 мл THF медленно добавляли в реакционную смесь, и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Затем медленно добавляли *н*-бутиллитий (2,5 M в гексанах, 7,83 мл, 19,570 ммоль), и реакционную смесь извлекали из бани с температурой -78°C и оставляли нагреваться в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали назад до -78°C, медленно добавляли *н*-бутиллитий (2,5 M в гексанах, 7,83 мл, 19,570 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут. Медленно добавляли раствор йода (6,773 г, 26,687 ммоль) в 50 мл THF, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор гасили примерно 10 мл 4M HCl и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 20 мл насыщенного тиосульфата натрия, и раствор доводили до примерно pH 8 твердым $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водой, рассол, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный очищали хроматографией на силикагеле (10-50% EtOAc/гексан) с получением 3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-амина (3,35 г, 65%). МС (ХИАД, m/z) = 288,9 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-амина (3,35 г, 11,6 ммоль) в дихлорметане (58,0 мл) при 0°C добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (2,73 мл, 24,4 ммоль) и триэтиламин (4,85 мл, 34,8 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои концентрировали, и остаток растворяли в ацетонитриле (58,0 мл) и обрабатывали 2,0 M Na_2CO_3 (46,4 мл, 92,8 ммоль) при 60°C в течение 4 часов. Раствор доводили до pH примерно 5 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические

слои концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (1.85 г, 40%). МС (ХИАД, m/z) = 394,9 [M+H].

Стадия 3: Получение *N*-(3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (1,85 г, 4,68 ммоль) в DMF (23,4 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,253 г, 6,32 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,997 мл, 5,62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5% до 50% EtOAc/гексаны, с получением *N*-(3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (1,94 г, 79%). МС (ХИАД, m/z) = 525,0 [M+H].

Промежуточное соединение P51



N-(3-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-циклопропил-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)метансульфонамид

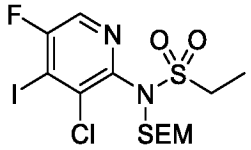
Стадия 1: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-циклопропил-*N*-((циклопропил-метил)сульфонил)метансульфонамида. Триэтиламин (1,586 мл, 11,38 ммоль) добавляли в раствор 3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-амина (1 г, 3,670 ммоль) и циклопропил-метансульфонилхлорида (0,9008 мл, 7,708 ммоль) в DCM (37 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, затем нагревали до 40°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили 100 мл воды и экстрагировали DCM (2x40 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом и сушили с использованием Na_2SO_4. Раствор фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-циклопропил-*N*-((циклопропилметил)сульфонил)-метансульфонамида (1,68 г, 90%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-циклопропилметан-сульфонамида. Раствор *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-циклопропил-*N*-((циклопропилметил)сульфонил)метансульфонамида (1,68 г, 3,30

ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и карбоната натрия моногидрат (15 мл, 23,1 ммоль, 1,54 М) нагревали до 80°С в течение часа. Реакционную смесь концентрировали для удаления ацетонитрила, и pH доводили до примерно 3 10%-ной лимонной кислотой в воде. Продукт экстрагировали DCM (3x50 мл), и органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением темно-коричневого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 90% DCM/10% EtOAc, с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-циклопропилметансульфонамида (400 мг, 31%). МС (ХИАД, *m/z*) = 390,9 (M+H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-циклопропил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)метансульфонамида. *N*-(3-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-цикло-пропилметансульфонамид (400 мг, 1,024 ммоль) растворяли в DMF (5,1 мл). Раствор охлаждали 0°С, используя ледяную баню, и добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 43,01 мг, 1,075 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 15 мин и добавляли по каплям (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (218,0 мкл, 1,229 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0 до 100% EtOAc/гексан, с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-1-циклопропил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-метансульфонамида в виде желтого масла (317,3 мг, 59%). МС (ХИАД, *m/z*) = 521,0 (M+H).

Промежуточное соединение P52



N-(3-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-этан-сульфонамид

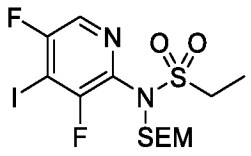
Стадия 1: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(этилсульфонил)этансульфонамида. Триэтиламин (1,586 мл, 11,38 ммоль) добавляли к 3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-амину (1 г, 3,670 ммоль) и этансульфонилхлориду (0,7303 мл, 7,708 ммоль) в DCM (37 мл) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 10 минут и затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), и водный слой экстрагировали

DCM (2 x 40 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом, и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(этилсульфонил)этансульфонамида (1,5 г, 89%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)этансульфонамида. В раствор *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(этилсульфонил)этансульфонамида (1,5 г, 3,29 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 15 мл водного раствора карбоната натрия моногидрата (2,9 г, 23,0 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали для удаления ацетонитрила, и затем обрабатывали 10%-ным водным раствором лимонной кислоты (50 мл), затем EtOAc (50 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc, и органические экстракты объединяли и промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением светло-коричневого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc), с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)этансульфонамида (623 мг, 41%). МС (ХИАД, *m/z*) = 364,8 (M+H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)этансульфонамида. *N*-(3-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)этансульфонамид (623 мг, 1,71 ммоль) растворяли в DMF (11 мл) и охлаждали в бане лед-вода в течение 5 минут в атмосфере аргона. Гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 75,19 мг, 1,88 ммоль) добавляли в раствор, и реакционную смесь перемешивали до прекращения выделения газа и затем обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (363,7 мкл, 2,05 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 74 часов, затем нагревали до 40°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и затем экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)этансульфонамида в виде желтого масла (751,8 мг, 89%). МС (ХИАД, *m/z*) = 495,0 (M+H).

Промежуточное соединение P53



N-(3,5-Дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-этансульфонамид

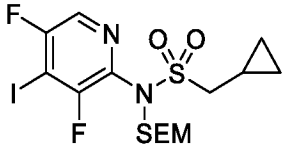
Стадия 1: Получение *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(этилсульфонил)этансульфонамида. В раствор 3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-амина (400 мг, 1,563 ммоль) и этансульфонилхлорида (0,370 мл, 3,906 ммоль) в дихлорметане (7,81 мл) добавляли триэтиламин (0,653 мл, 4,688 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и затем промывали водой, затем рассолом. Органические экстракты объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(этилсульфонил)этансульфонамида (0,500 г, 73%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки. МС (ХИАД, *m/z*) = 440,9 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(3,5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)этансульфонамида. Раствор *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(этилсульфонил)этансульфонамида (0,50 г, 1,14 ммоль) в ацетонитриле (5,68 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (4,5 мл, 9,09 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3,5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)этансульфонамида (0,364 г, 92%). МС (ХИАД, *m/z*) = 349,0 (M+H).

Стадия 3: Получение *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)этансульфонамида. В раствор *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)этан-сульфонамида (0,364 г, 1,05 ммоль) в DMF (4,2 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (56,5 мг, 1,41 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,223 мл, 1,25 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические экстракты сушили

над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)этан-сульфонамида (0,343 г, 69%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.69-3.65 (dd, 2H), 3.37 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 0.86-0.90 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P54



1-Циклопропил-*N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)метансульфонамид

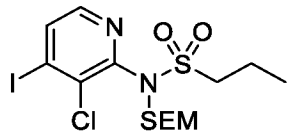
Стадия 1: Получение 1-циклопропил-N-((циклопропилметил)сульфонил)-N-3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида. В раствор 3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-амина (500 мг, 1,95 ммоль) и циклопропилметансульфонилхлорида (0,656 мл, 5,86 ммоль) в дихлорметане (9,8 мл) добавляли триэтиламин (1,089 мл, 7,81 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом. Объединенные органические слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 1-циклопропил-*N*-((циклопропилметил)сульфонил)-*N*-3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида (0,915 г, 95%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение 1-циклопропил-*N*-(3,5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида. Раствор 1-циклопропил-*N*-((циклопропилметил)сульфонил)-*N*-3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида (0,915 г, 1,86 ммоль) в ацетонитриле (9,3 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (7,4 мл, 14,9 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением 1-циклопропил-*N*-(3,5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида (0,680 г, 98%). МС (ХИАД, *m/z*) = 372,9 (M-H).

Стадия 3: Получение 1-циклопропил-*N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)метансульфонамида. В раствор 1-циклопропил-*N*-(3,5-

фтор-4-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида (0,680 г, 1,82 ммоль) в DMF (7,2 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (98,1 мг, 2,45 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,387 мл, 2,18 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением 1-циклопропил-*N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-метансульфонамида (0,682 г, 74%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.73-3.68 (dd, 2H), 3.24-3.23 (d, 2H), 1.27-1.24 (m, 1H), 0.91-0.86 (dd, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P55



N-(3-Хлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

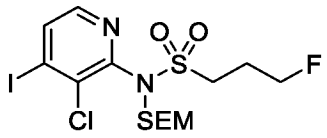
Стадия 1: Получение *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)-пропан-1-сульфонамида. В раствор 3-хлор-йодпиридин-2-амина (243 мг, 0,953 ммоль) и 1-пропансульфонилхлорида (0,246 мл, 2,19 ммоль) в дихлорметане (4,77 мл) добавляли триэтиламин (0,399 мл, 2,86 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом, и затем органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)-пропан-1-сульфонамида (0,189 г, 43%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки. МС (ХИАД, *m/z*) = 466,9 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (0,189 г, 0,405 ммоль) в ацетонитриле (2,03 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (1,6 мл, 3,24 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и

объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (0,121 г, 83%). МС (ХИАД, *m/z*) = 360,9 (M+H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (0,121 г, 0,336 ммоль) в DMF (1,3 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (16,1 мг, 0,403 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,080 мл, 0,453 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические экстракты промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (0,13 г, 79%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.67-3.63 (dd, 2H), 3.45-3.41 (dd, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.91-0.86 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P56



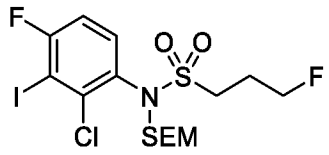
N-(3-Хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)-пропан-1-сульфонамида. В раствор 3-хлор-йодпиридин-2-амина (256 мг, 1,01 ммоль) и 3-фторпропан-1-сульфонилхлорида (0,275 мл, 2,31 ммоль) в дихлорметане (5,03 мл) добавляли триэтиламин (0,421 мл, 3,02 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида (0,433 г, 86%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки. МС (ХИАД, *m/z*) = 502,9 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)-сульфонил)пропан-1-сульфонамида (0,433 г, 0,861 ммоль) в ацетонитриле (4,31 мл) и 2,0М водный карбонат натрия (3,45 мл, 6,89 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой затем рассолом. Органические слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,292 г, 90%). МС (ХИАД, *m/z*) = 379,0 (M+H).

Стадия 3: Получение *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,292 г, 0,771 ммоль) в DMF (3,09 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (41,6 мг, 1,04 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,164 мл, 0,926 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (0,200 г, 51%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 3.66-3.61 (dd, 4H), 2.41-2.27 (m, 2H), 0.90-0.86 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P57



N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина. 2-Хлор-4-фторанилин (2,44 г, 16,76 ммоль) растворяли в THF (100 мл) и охлаждали до -78°C под обратным потоком N_2. Реакционную смесь медленно обрабатывали *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 7,38

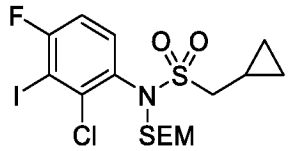
мл, 18,44 ммоль) и затем после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям 50 мл раствора 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (3,79 г, 17,60 ммоль) в THF и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали медленно дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 7,38 мл, 18,44 ммоль), и после окончания добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали назад до -78°C и медленно обрабатывали дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 7,38 мл, 18,44 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 минут, после чего обрабатывали по каплям 50 мл раствора йода (6,38 г, 25,14 ммоль) в THF. После окончания добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и затем подкисляли до примерно pH 1, используя 4,0 М HCl, и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь нейтрализовали до примерно pH 8, используя твердый $NaHCO_3$ и затем обрабатывали 3,0 М водным раствором тиосульфата натрия. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (1 x 100 мл) и рассолом (1 x 100 мл), и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) и затем обращенно-фазовой C18 хроматографией, элюируя смесью вода/ацетонитрил с 0,1% TFA. Желаемые фракции объединяли и распределяли между смесью 4:1 DCM/IPA и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (1 x 100 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (2,70 г, 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.99-6.95 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.44 (s, 2H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)-пропан-1-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (1,7 г, 6,262 ммоль) и 3-фторпропан-1-сульфонилхлорида (1,815 мл, 15,66 ммоль) в дихлорметане (31,31 мл) добавляли триэтиламин (2,182 мл, 15,66 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали DCM (2x), и затем объединенные органические экстракты промывали рассолом. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида (3,0 г, 92%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((3-фторпропил)-сульфонил)пропан-1-сульфонамида (3,0 г, 5,8 ммоль) в ацетонитриле (29 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (20 мл, 40 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (2x), и объединенные органические слои промывали рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (2,1 г, 92%). МС (ХИАД, *m/z*) = 393,9 (M-H).

Стадия 4: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (2,1 г, 5,31 ммоль) в DMF (26,5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 0,287 г, 7,17 ммоль), затем добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (1,13 мл, 6,37 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (2,7 г, 97%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.52 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.28 (t, 2H), 2.28 (m, 2H), 0.88, (t, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P58



N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-метансульфонамид

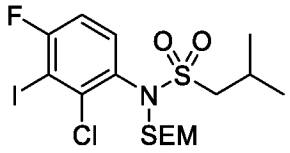
Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропил-*N*-((циклопропил-метил)сульфонил)метансульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (150 мг, 0,553 ммоль) и циклопропанметансульфонилхлорида (0,186 мл, 1,66 ммоль) в дихлорметане (2,76 мл) добавляли триэтиламин (0,308 мл, 2,21 ммоль), и смесь

перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропил-*N*-((циклопропилметил)-сульфонил)метансульфонамида (0,281 г, 99%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропилметансульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропил-*N*-((циклопропилметил)сульфонил)-метансульфонамида (0,281 г, 0,553 ммоль) в ацетонитриле (2,77 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (2,21 мл, 4,43 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропилметансульфонамида (0,192 г, 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.76-7.69 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 3.03 (d, 2H), 1.14-1.06 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H).

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропил-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)метансульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропилметансульфонамида (0,192 г, 0,493 ммоль) в DMF (1,9 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (26,6 мг, 0,665 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,105 мл, 0,591 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-1-циклопропил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)метансульфонамида (0,16 г, 63%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.77-3.54 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P59



N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2-метил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамид

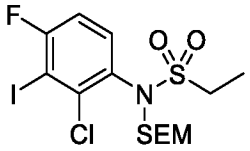
Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(изобутилсульфонил)-2-метилпропан-1-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (152 мг, 0,560 ммоль) и 2-метилпропан-1-сульфонилхлорида (0,183 мл, 1,4 ммоль) в дихлорметане (2,8 мл) добавляли триэтиламин (0,234 мл, 1,68 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали, затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(изобутилсульфонил)-2-метилпропан-1-сульфонамида (0,274 г, 96%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2-метилпропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(изобутилсульфонил)-2-метилпропан-1-сульфонамида (0,274 г, 0,536 ммоль) в ацетонитриле (2,68 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (2,14 мл, 4,28 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2-метилпропан-1-сульфонамида (0,138 г, 63%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.67 (bs, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.09 (d, 6H).

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил-2-метил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2-метилпропан-1-сульфонамида (0,138 г, 0,352 ммоль) в DMF (1,4 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (19,0 мг, 0,476 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,075 мл, 0,423 ммоль) Реакционную смесь и

перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил-2-метил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (0,113 г, 61%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.52-7.49 (dd, 1H), 7.07-7.04 (dd, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.76-3.55 (m, 2H), 3.01 (d, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.10 (d, 6H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P60



N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-этансульфонамид

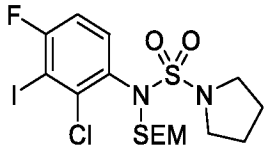
Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(этилсульфонил)этилсульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (150 мг, 0,553 ммоль) и этансульфонилхлорида (0,157 мл, 1,66 ммоль) в дихлорметане (2,8 мл) добавляли триэтиламин (0,308 мл, 2,21 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические экстракты промывали рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(этилсульфонил)этилсульфонамида (0,250 г, 99%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)этансульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(этилсульфонил)этансульфонамида (0,250 г, 0,45 ммоль) в ацетонитриле (2,3 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (1,8 мл, 3,6 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)этансульфонамида (0,158 г, 63%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.73-7.68 (m,

1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.10 (q, 2H), 1.37 (t, 3H).

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)этансульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-этансульфонамида (0,158 г, 0,435 ммоль) в DMF (1,7 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (23,5 мг, 0,587 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)-триметилсиланом (0,093 мл, 0,521 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)этансульфонамида (0,166 г, 77%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.53-7.49 (dd, 1H), 7.07-7.04 (dd, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.14 (q, 2H), 1.45 (t, 3H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P61



N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пирролидин-1-сульфонамид

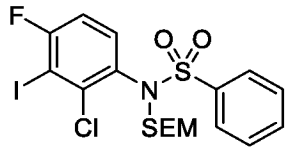
Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(пирролидин-1-илсульфонил)пирролидин-1-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (150 мг, 0,553 ммоль) в пиридине (2,8 мл) добавляли пирролидин-1-сульфонилхлорид (0,070 мл, 0,608 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(пирролидин-1-илсульфонил)пирролидин-1-сульфонамида (0,290 г, 98%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)пирролидин-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(пирролидин-1-илсульфонил)-пирролидин-1-сульфонамида (0,290 г, 0,539 ммоль) в ацетонитриле (2,7 мл) и 2,0 М

водный карбонат натрия (2,2 мл, 4,3 ммоль) нагревали до 60°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)пирролидин-1-сульфонамида (0,093 г, 42%).

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-пирролидин-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)пирролидин-1-сульфонамида (0,093 г, 0,229 ммоль) в DMF (0,92 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (12,4 мг, 0,309 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,049 мл, 0,275 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирролидин-1-сульфонамида (0,087 г, 71%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.68-7.64 (dd, 1H), 7.05-7.02 (dd, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.37 (d, 2H), 3.21 (d, 2H), 1.89-1.83 (m, 4H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P62



N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-бензолсульфонамид

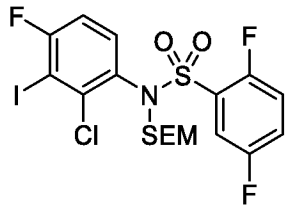
Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(фенилсульфонила). В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (152 мг, 0,560 ммоль) в тетрагидрофуране (1,4 мл) и пиридине (1,4 мл) добавляли фенилсульфонилхлорид (0,079 мл, 0,62 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-

(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (0,240 г, 104%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-бензолсульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (0,240 г, 0,45 ммоль) в смеси 4:1 THF/MeOH (2,3 мл) обрабатывали 2,0 Мводным раствором KOH (1,3 мл, 2,25 ммоль), и смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-бензолсульфонамида (0,220 г, 95%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)бензолсульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-бензолсульфонамида (0,220 г, 0,534 ммоль) в DMF (2,1 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (28,9 мг, 0,722 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,114 мл, 0,641 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензолсульфонамида (0,180 г, 62%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.74-7.71 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.23-7.19 (dd, 1H), 6.99-6.94 (dd, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P63



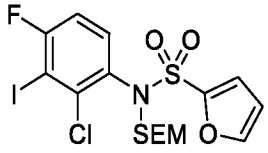
N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2,5-дифтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)бензолсульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2,5-дифторфенил)-сульфонил)-2,5-дифторбензолсульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (150 мг, 0,553 ммоль) в тетрагидрофуране (1,4 мл) и пиридине (1,4 мл) добавляли 2,5-дифторбензолсульфонилхлорид (0,082 мл, 0,608 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2,5-дифторфенил)-сульфонил)-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,253 г, 73%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2,5-дифторфенил)сульфонил)-2,5-дифтор-бензолсульфонамида (0,253 г, 0,41 ммоль) в смеси 4:1 THF/MeOH (2,03 мл) обрабатывали 2,0 М водным раствором KOH (1,03 мл, 2,05 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,173 г, 70%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2,5-дифтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)бензолсульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамида (0,173 г, 0,387 ммоль) в DMF (1,5 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (20,9 мг, 0,522 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,082 мл, 0,464 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2,5-дифтор-N-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)бензолсульфонамида (0,118 г, 53%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.41-7.34 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 0.98-0.83 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P64



N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)фуран-2-сульфонамид

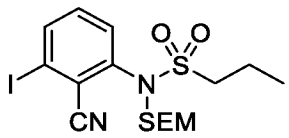
Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(фуран-2-илсульфонил)фуран-2-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (150 мг, 0,553 ммоль) в дихлорметане (2,8 мл) и триэтиламине (0,231 мл, 1,66 ммоль) добавляли фуран-2-сульфонилхлорид (0,193 мг, 1,16 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(фуран-2-илсульфонил)фуран-2-сульфонамида (0,061 г, 21%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)фуран-2-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-(фуран-2-илсульфонил)фуран-2-сульфонамида (0,061 г, 0,115 ммоль) в смеси 4:1 THF/MeOH (0,692 мл) обрабатывали 2,0 М водным раствором KOH (0,290 мл, 0,577 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)фуран-2-сульфонамида (0,035 г, 76%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)фуран-2-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)фуран-2-сульфонамида (0,035 г, 0,0879 ммоль) в DMF (0,35 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (4,75 мг, 0,119 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (0,019 мл, 0,105 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc, и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением

N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)фуран-2-сульфонамида (0,032 г, 68%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.60-7.59 (dd, 1H), 7.30-7.26 (dd, 1H), 7.03-6.99 (dd, 1H), 6.91-6.90 (dd, 1H), 6.51-6.50 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 0.96-0.82 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P65



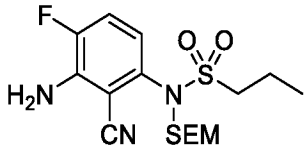
N-(2-Циано-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-циано-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор пропан-1-сульфонамида (46 мг, 0,37 ммоль) в DMF (810 мкл) добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 15 мг, 0,37 ммоль), и смесь нагревали до 40°C в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали 2-фтор-6-йодбензонитрилом (40 мг, 0,16 ммоль) и нагревали до 90°C в течение 2 часов и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь подкисляли до примерно pH 3 10%-ной водной лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали водой и рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(2-циано-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (51 мг, 90%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.89 (br-s, 1H), 3.17 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.07 (t, 3H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-циано-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-циано-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (50 мг, 0,143 ммоль) в DMF (952 мкл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 7,71 мг, 0,193 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (28,7 мкл, 0,171 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2x), и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(2-циано-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (50 мг, 73%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 5.08 (s,

2H), 3.70 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P66

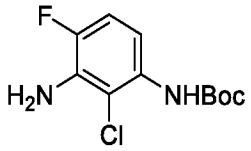


N-(3-Амино-2-циано-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-амино-2-циано-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор пропан-1-сульфонамида (232 мг, 1,88 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 82,4 мг, 2,06 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали 2 мл раствора 2-амино-3,6-дифторбензонитрила (138 мг, 0,895 ммоль) в DMSO, и затем реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов и затем при 120°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и обрабатывали 0,5 М водным NaOH и затем экстрагировали EtOAc (2x). Водный слой подкисляли до примерно pH 4 и экстрагировали EtOAc (2x), и затем объединенные органические слои промывали рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-амино-2-циано-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (26 мг, 11%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.15 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.54 (br-s, 1H), 4.58 (br-s, 2H), 3.12 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-амино-2-циано-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-амино-2-циано-4-фторфенил)-пропан-1-сульфонамида (25 мг, 0,0972 ммоль) в DMF (648 мкл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 4,28 мг, 0,107 ммоль) и затем (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (17,1 мкл, 0,102 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2x), и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-амино-2-циано-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (16 мг, 43%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.17 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.60 (br-s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.93 (t, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P67



трет-Бутил-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)карбамат

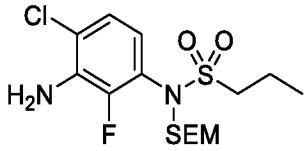
Стадия 1: Получение метил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензоата. Метил-3-амино-2-хлор-6-фторбензоат (5,06 г, 24,9 ммоль) растворяли в DCM (250 мл) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь последовательно обрабатывали триэтиламином (10,4 мл, 74,6 ммоль), 4-(диметиламино)пиридином (0,304 г, 2,49 ммоль) и затем ди-*трет*-бутил-дикарбонатом (13,6 г, 62,1 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/ацетон, с получением метил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензоата (7,55 г, 100%), который сразу использовали на следующей стадии в виде смеси моно/бис-Boc-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 1:1 THF/MeOH (120 мл) и затем обрабатывали 2,0 М водным NaOH (37,3 мл, 74,6 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли дополнительно водой и экстрагировали Et_2O (2 x 250 мл). Et_2O-органические фазы объединяли и промывали 1,0 М NaOH (1 x 50 мл), и затем объединенные водные слои подкисляли до примерно pH 4, используя 4,0 М HCl, и затем экстрагировали смесью 4:1 DCM/IPA (2 x 250 мл). DCM/IPA-органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-6-фторбензойной кислоты (5,53 г, 77%), которую напрямую использовали 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 обрабатывали последовательно триэтиламином (7,98 мл, 57,27 ммоль), затем дифенилфосфорилазидом (6,17 мл, 28,63 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл) и нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли дополнительно водой (50 мл) и затем

экстрагировали EtOAc (2x250 мл). Органические экстракты объединяли и промывали водой (3x100 мл) и рассолом (1x50 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/ацетон и затем снова смесью гексаны/MTBE, с получением *трет*-бутил-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)карбамата (1,05 г, 21%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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).

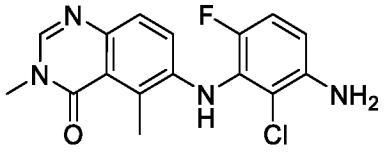
Промежуточное соединение P68



N-(3-Амино-4-хлор-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

В раствор *N*-(3-амино-4-хлор-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (3,0 г, 11,2 ммоль) в DMF (45,0 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в виде суспензии в минеральном масле (607 мг, 15,2 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обрабатывали по каплям (2-(хлорметокси)этил)триметилсиланом (2,4 мл, 13,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2x), и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(3-амино-4-хлор-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (3,85 г, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.08 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.65 (dd, 2H), 3.08 (dd, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.91 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P69



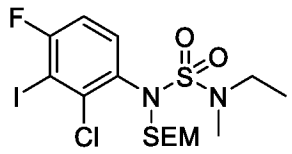
6-((3-Амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-он

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата. *трет*-Бутил-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)карбамат (56,7 мг, 0,217 ммоль), 6-бром-3,5диметилхиназолин-4(3H)-он

(50 мг, 0,198 ммоль), карбонат цезия (193 мг, 0,593 ммоль), Xantphos (17,1 мг, 0,0296 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (9,05 мг, 0,0099) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (0,988 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *трет*-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата в виде не совсем белого твердого вещества (81 мг, 95%). МС (ХИАД, *m/z*) = 333,1 (M-Boc).

Стадия 2: Получение 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. *трет*-Бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-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 перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH и 1% NH_4OH, с получением 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она в виде светло-желтого твердого вещества (37 мг, 56%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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*) = 333,1 (M+H).

Промежуточное соединение P70



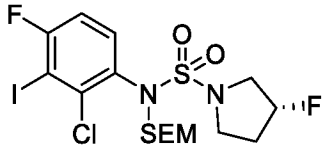
N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-*N*-этил-*N*-метил-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-этил-*N*-метил-1-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (145 мг, 0,534 ммоль) в пиридине (2671 мкл) добавляли этил(метил)сульфамоилхлорид (177 мг, 1,12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывали 10%-ной водной лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали водой и рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, и затем выделенный продукт растворяли в ацетонитриле (2671 мкл) и 2,0 М водном Na_2CO_3 (2671 мкл, 5,34 ммоль) и нагревали до 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией, элюируя смесью H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA, и выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-этил-*N*-метил-1-сульфонамида (21 мг, 10%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.64 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.71 (br-s, 1H), 3.22 (q, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.01 (t, 3H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-*N*-этил-*N*-метил-1-сульфонамида. В раствор *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-этил-*N*-метил-1-сульфонамида (21 мг, 0,0535 ммоль) в DMF (357 мкл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в минеральном масле (2,57 мг, 0,0642 ммоль) и затем (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (9,39 мкл, 0,0562 ммоль), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2x), и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-*N*-этил-*N*-метил-1-сульфонамида (27,5 мг, 98%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.14 (1, 2H), 2.80 (s, 3H), 0.92 (m, 5H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P71



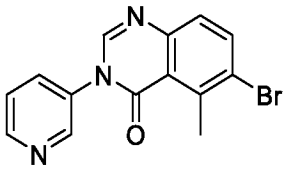
(R)-*N*-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пирролидин-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение (*R*)-*N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (197 мг, 0,726 ммоль) в пиридине (3629 мкл) добавляли (*R*)-3-фторпирролидин-1-сульфонилхлорид (286 мг, 1,52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакционную смесь обрабатывали 10%-ной водной лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc (2x), и объединенные органические слои промывали водой и

рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией, элюируя смесью H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA, и выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (*R*)-*N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (200 мг, 43%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.78 (br-s, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.47 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (*R*)-*N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пирролидин-1-сульфонамида. В раствор (*R*)-*N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (132 мг, 0,312 ммоль) в DMF (2082 мкл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в минеральном масле (15,0 мг, 0,375 ммоль) и затем (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (54,8 мкл, 0,328 ммоль), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2x), и затем объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны/EtOAc, и затем снова очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$ затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (*R*)-*N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирролидин-1-сульфонамида (25,2 мг, 15%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.64 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.49 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 0.91 (t, 2H), 0.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение P72

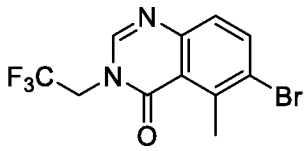


6-Бром-5-метил-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Пиридин-3-илбороновую кислоту (51,4 мг, 0,418 ммоль), ацетат меди(II) (38,0 мг, 0,209 ммоль) и 15 мг молекулярных сит 4 Ангстрем суспендировали в безводном DCM (3 мл). Суспензию перемешивали в течение 5 минут при температуре окружающей среды под кислородом из баллона. Добавляли 6-бром-5-метилхиназолин-4(3H)-он (50 мг, 0,209 ммоль) и пиридин (33,8 мкл, 0,418 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 40°C

в течение 42 часов под кислородом из баллона. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл), и твердое вещество удаляли фильтрованием и промывали DCM (10 мл). Органический фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3x25 мл). Водные промывочные жидкости объединяли и экстрагировали смесью DCM:IPA (4:1) (2x10 мл). Органические фазы объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением зеленого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM и MeOH (0%-10% MeOH с 1% NH_4OH), с получением 6-бром-5-метил-3-(пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-она (38,7 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, m/z) = 316,0, 318,0 (M+H).

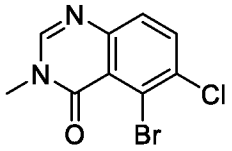
Промежуточное соединение P73



6-Бром-5-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)хиназолин-4(3H)-он

В раствор 6-бром-5-метилхиназолин-4(3H)-она (50 мг, 0,2091 ммоль) в DMF (2,1 мл) добавляли K_2CO_3 (115,6 мг, 0,8366 ммоль), и реакционную смесь перемешивали под аргоном при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (33,14 мкл, 0,2301 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексанов и EtOAc (0-30% EtOAc), с получением 6-бром-5-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)хиназолин-4(3H)-она (60 мг, 89%) в виде воскообразного белого твердого вещества. МС (ХИАД, m/z) = 321,0, 323,0 (M+H).

Промежуточное соединение P74



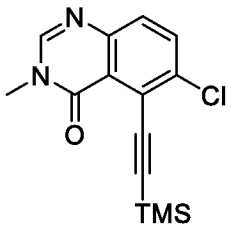
5-Бром-6-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он

Стадия 1: Получение 5-бром-6-хлорхиназолин-4(3H)-она. Раствор 6-амино-2-бром-3-хлорбензойной кислоты (1,21 г, 4,831 ммоль), формамида (0,288 мл, 7,246 ммоль) и $POCl_3$ (2,25 мл, 24,15 ммоль) нагревали до 95°C в течение 2 часов. Реакционную смесь

охлаждали до температуры окружающей среды и затем концентрировали для удаления избытка $POCl_3$, и остаток осторожно гасили водой. Полученную желтую суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением 5-бром-6-хлорхиназолин-4(3H)-она (1,20 г, 96%), который напрямую использовали на следующей стадии без очистки. МС (ХИАД, *m/z*) = 259,0, 261,0 (M+H).

Стадия 2: Получение 5-бром-6-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она. В раствор 5-бром-6-хлорхиназолин-4(3H)-она (1,2 г, 4,62 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (1,41 г, 10,2 ммоль), затем добавляли йодметан (0,576 мл, 9,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли 100 мл воды и экстрагировали EtOAc (x4). Органические фазы объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 10-50% ацетона в DCM, с получением 5-бром-6-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-она (0,78 г, 62%). МС (ХИАД, *m/z*) = 274,9, 276,9 (M+H).

Промежуточное соединение P75

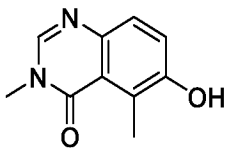


6-Хлор-3-метил-5-((триметилсилил)этинил)хиназолин-4(3H)-он

5-Бром-6-хлор-3-метилхиназолин-4(3H)-он (276,5 мг, 1,011 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и обрабатывали триметилсилилацетиленом (171,44 мкл, 1,213 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II)хлоридом (141,91 мг, 0,202 ммоль), йодидом меди(I) (38,506 мг, 0,202 ммоль) и триэтиламином (563,62 мкл, 4,044 ммоль) и затем продували аргоном в течение 5 минут, закрывали и нагревали до 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/ацетон), затем обращенно-фазовой C18 хроматографией (вода-ацетонитрил с 0,1% TFA). Желаемые фракции затем концентрировали досуха, и полученный остаток растворяли в смеси 4:1 DCM:IPA и промывали насыщенным $NaHCO_3$ (1x). Органические фракции объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-3-метил-5-((триметилсилил)этинил)хиназолин-4(3H)-она (115,4 мг, 39%). МС (ХИАД, *m/z*) = 291,1,

293,1 (M-H).

Промежуточное соединение P76



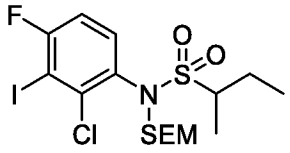
6-Гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он

Стадия 1: Получение 3,5-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4(3H)-она. В сосуд добавляли 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (2,70 г, 10,7 ммоль), бис(пинаколато)дибор (3,25 г, 12,8 ммоль), KOAc (3,14 г, 32,0 ммоль) и DMSO (26,7 мл). Через суспензию барботировали Ar в течение 5 минут, затем добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,263 г, 0,320 ммоль) одной порцией, и сосуд закрывали. Смесь нагревали до 90°C в течение 15 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (150 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией и промывали дополнительным количеством воды. Полученное твердое вещество растворяли в EtOAc (150 мл), и раствор сушили над Na_2SO_4. Смесь затем фильтровали напрямую через фильтр из диоксида кремния, и целевой продукт элюировали EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением 3,5-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4(3H)-она в виде желто-коричневого твердого вещества (2,48 г, 77%). МС (ХИАД, *m/z*) = 301,1 (M+H).

Стадия 2: Получение 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Раствор 3,5-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4(3H)-она (2,48 г, 8,26 ммоль) в THF (41,3 мл) охлаждали до 0°C в бане лед/вода, затем добавляли по каплям NaOH (2,0 M водный раствор, 20,7 мл, 41,3 ммоль). Медленно добавляли перекись водорода (35% масс. водный раствор, 5,68 мл, 66,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 часов и затем гасили добавлением тиосульфата натрия (3,0 M водный раствор, 24,8 мл, 74,4 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли 0,1 н. водным NaOH и промывали MTBE (2x). Водный слой доводили до примерно pH 4 твердой лимонной кислотой. Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией, промывали дополнительно водой и затем сушили в течение ночи под вакуумом при температуре окружающей среды с получением 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она в виде не совсем белого твердого вещества

(1,49 г, 94%). МС (ХИАД, *m/z*) = 191,1 (M+H).

Промежуточное соединение P77

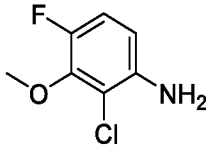


N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бутан-2-сульфонамид

Стадия 1: Получение N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)бутан-2-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (250 мг, 0,921 ммоль) в дихлорметане (4,6 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (385 мкл, 2,76 ммоль) и бутан-2-сульфонилхлорид (303 мг, 1,93 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой (1x) и рассолом (1x). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-75% EtOAc/гексан) с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)бутан-2-сульфонамида (250 мг, 52%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.75 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

Стадия 2: Получение N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)бутан-2-сульфонамида. В раствор N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)бутан-2-сульфонамида (188 мг, 0,480 ммоль) в N,N-диметилформамиде (32 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в минеральном масле (23,0 мг, 0,576 ммоль), затем добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (84,3 мкл, 0,504 ммоль). Ледяную баню удаляли, и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Раствор затем разбавляли EtOAc и гасили водой. Органический слой промывали водой (1x) и рассолом (1x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)бутан-2-сульфонамида (185 мг, 52%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 5.16 (dd, 1H), 4.81 (dd, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.40 (dd, 3H), 1.13 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P78



2-Хлор-4-фтор-3-метоксианилин

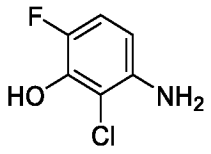
Стадия 1: Получение 2-хлор-4-фтор-3-метоксибензальдегида. N,N,N'-Триметилэтилендиамин (1,77 мл, 13,6 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и охлаждали до -42°C под обратным потоком азота, затем обрабатывали *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 5,45 мл, 13,6 ммоль) и после окончания добавления перемешивали при -42°C в течение 30 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до -78°C и обрабатывали 50 мл раствора 4-фтор-3-метоксибензальдегида (2,0 г, 13,0 ммоль) в THF и затем нагревали до -42°C и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и обрабатывали *н*-бутиллитием (2,5 М в гексанах, 5,45 мл, 13,6 ммоль) и затем нагревали до -42°C и перемешивали 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 перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали 4,0 М HCl и экстрагировали Et_2O (2 x 250 мл). Органические фазы объединяли и промывали 1,0 М NaOH (1 x 100 мл), 1,0 М HCl (1 x 100 мл) и рассолом (1 x 50 мл) и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой C18 хроматографией (вода/ацетонитрил с 0,1% TFA), и фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и распределяли между смесью 4:1 DCM:IPA и насыщенным $NaHCO_3$ (1 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4-фтор-3-метоксибензальдегида (1,12 г, 46%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 7.70-7.67 (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 затем охлаждали до 0°C. Реакционную смесь обрабатывали 35%-ным масс. водным раствором перекиси водорода (0,732 мл, 8,51 ммоль), затем по каплям добавляли 1,0 М водный раствор хлорита натрия (8,51 мл, 8,51 ммоль) и затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали 3,0 М раствором тиосульфата натрия и разбавляли 1,0М NaOH, затем промывали Et_2O (2 x 250 мл). Водный слой подкисляли до примерно pH 2, используя 4,0 М HCl, и экстрагировали смесью 4:1 DCM:IPA (2 x 250 мл).

Органические экстракты объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4-фтор-3-метоксибензойной кислоты (1,16 г, 99%). ^{1}H 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, 5,670 ммоль) растворяли в DMF (57 мл) и обрабатывали триэтиламином (2,37 мл, 17,01 ммоль), затем дифенилфосфорилазидом (1,83 мл, 8,51 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали 10 мл воды и нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (3 x 100 мл) и рассолом (1 x 50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией 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).

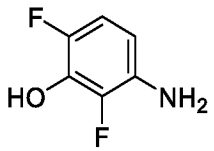
Промежуточное соединение P79



3-Амино-2-хлор-6-фторфенол

В раствор 2-хлор-4-фтор-3-метоксианилина (400 мг, 2,2 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли BBr_3 (4,5 мл, 1,0 M в DCM, 4,5 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (3 мл) и затем вливали в холодную воду (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% этилацетата в гексанах) с получением 3-амино-2-хлор-6-фторфенола в виде не совсем белого твердого вещества (220 мг, 60%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.87 (br-s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.22-60.18 (m, 1H), 5.03 (br-s, 2H). МС (*m/z*) = 159,8 (M-H).

Промежуточное соединение P80



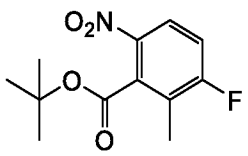
3-Амино-2,6-дифторфенол

Стадия 1: Получение 2-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)изоиндолин-1,3-диона. Смесь 2,4-дифтор-3-метоксианилина (4,89 г, 30,7 ммоль), изобензофуран-1,3-диона (4,55 г, 30,7 ммоль) и триэтиламина (4,28 мл, 30,7 ммоль) в толуоле (76,8 мл) нагревали до дефлегмации с ловушкой Дина-Старка в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и гасили водой. Органическую фазу промывали водой (1x) и рассолом (1x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (100% DCM) с получением 2-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)изоиндолин-1,3-диона (8,0 г, 90%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.0 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 2-(2,4-дифтор-3-гидроксифенил)изоиндолин-1,3-диона. В раствор 2-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)изоиндолин-1,3-диона (7,6 г, 26 ммоль) в дихлорметане (131 мл) при 0°C добавляли 1,0 М трибромборан (34 мл, 34 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов. Раствор выливали на лед и перемешивали в течение 2 часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 2-(2,4-дифтор-3-гидроксифенил)изоиндолин-1,3-диона (6,2 г, 86%). МС (ХИАД, *m/z*) = 274,1 [M-H].

Стадия 3: Получение 3-амино-2,6-дифторфенола. Раствор 2-(2,4-дифтор-3-гидроксифенил)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 0,727 ммоль) и 1,0 М гидразина (1453 мкл, 1,45 ммоль) в метаноле (1453 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-20% MeOH/DCM, 1% NH_4OH) с получением 3-амино-2,6-дифторфенола (91 мг, 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6.62 (m, 1H), 6.24 (m, 1H); МС (ХИАД, *m/z*) = 146,1 [M+H].

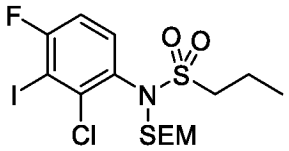
Промежуточное соединение P81



трет-Бутил 3-фтор-2-метил-6-нитробензоат

К перемешиваемому раствору 3-фтор-2-метил-6-нитробензойной кислоты (800 мг, 4,02 ммоль) в смеси *трет*-BuOH и DCM (1:1, 5 мл) добавляли Boc_2O (1,38 мл, 6,03 ммоль), затем добавляли DMAP (147 мг, 1,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 15-20% этилацетат в гексанах, с получением *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата в виде бесцветной жидкости (600 мг, 60%). ^{1}H 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 P82



N-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид

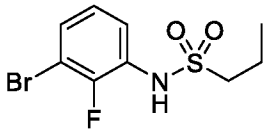
Стадия 1: Получение N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-(пропилсульфонил)-пропан-1-сульфонамида. В раствор 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (2,0 г, 7,4 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2,6 мл, 18,5 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорид (2,1 мл, 18,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали DCM (3x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 20%-ным этилацетатом в гексане, с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (2,5 г, 70%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.48-7.39 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.09 (t, J = 7,4 Гц, 6H).

Стадия 2: Получение N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (8,0 г, 16,59 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли бикарбонат натрия (17,5 г, 170

ммоль) и 25 мл воды, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, подкисляли до примерно pH 1 насыщенным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 20%-ным этилацетатом в гексане, с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (5,0 г, 80%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.74-7.66 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H); МС (*m/z*) = 377,9 (M+H).

Стадия 3: Получение N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)пропан-1-сульфонамида (2,0 г, 7,38 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли 60%-ный гидрид натрия в минеральном масле (396 мг, 9,88 ммоль) порциями, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. В нее добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,5 мл, 8,85 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь вливали в холодную воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 5%-ный этилацетат в гексане, с получением N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (3,2 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.67–7.58 (m, 1H), 7.41–7.30 (m, 1H), 5.09 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 4.71 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 3.60 (q, *J* = 7,7 Гц, 2H), 3.31–3.15 (m, 2H), 1.75 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 0.99 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0.83 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), -0.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение P83

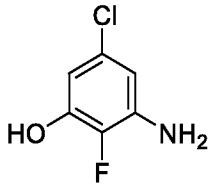


N-(3-Бром-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

В раствор 3-бром-2-фторанилина (1,0 г, 5,26 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (5,92 мл, 52,62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до

температуры окружающей среды, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% этилацетата в гексане) с получением N-(3-бром-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида в виде бледно-желтого твердого вещества (950 мг, 60%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение P84

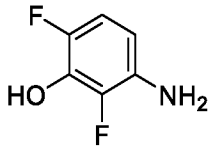


3-Амино-5-хлор-2-фторфенол

Стадия 1: Получение 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина. Раствор 3-бром-5-хлор-2-фторанилина (184 мг, 0,82 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (271 мг, 1,07 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-DCM (18 мг, 0,025 ммоль) и ацетат калия (161 мг, 1,64 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1949 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и нагревали до 100°C под аргоном из баллона в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc/гексан) с получением 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (169 мг, 76%).

Стадия 2: Получение 3-амино-5-хлор-2-фторфенола. В раствор 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (134 мг, 0,494 ммоль) в тетрагидрофуране (4935 мкл) при 0°C добавляли 2,0 М гидроксид натрия (1234 мкл, 2,47 ммоль) и 35%-ную перекись водорода (340 мкл, 3,95 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили 5 мл насыщенного тиосульфата натрия и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли до примерно pH 5 10%-ной лимонной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/гексан) с получением 3-амино-5-хлор-2-фторфенола (63 мг, 79%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.39 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.79 (br-s, 2H).

Промежуточное соединение P85



3-Амино-2,6-дифторфенол

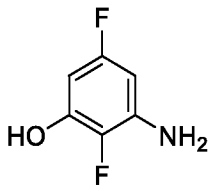
Стадия 1: Получение 2-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)изоиндолин-1,3-диона. Смесь 2,4-дифтор-3-метоксианилина (4,4 г, 28 ммоль), изобензофуран-1,3-диона (4,1 г, 28 ммоль) и триэтиламина (3,9 мл, 28 ммоль) в 69 мл толуола нагревали до дефлегмации с ловушкой Дина-Старка в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (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 использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали с получением 2-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)изоиндолин-1,3-диона (6,3 г, 79%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.02 (m, 4H), 6.69 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 2-(2,4-дифтор-3-гидроксифенил)изоиндолин-1,3-диона. В раствор 2-(2,4-дифтор-3-метоксифенил)изоиндолин-1,3-диона (6,1 г, 21,1 ммоль) в 70 мл дихлорметана при 0°C добавляли 1,0 M трибромборан (27,4 мл, 27,4 ммоль) в DCM, и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Раствор выливали на лед, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 2-(2,4-дифтор-3-гидроксифенил)изоиндолин-1,3-диона (4,29 г, 74%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.97 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.88 (m, 1H).

Стадия 3: Получение 3-амино-2,6-дифторфенола. Раствор 2-(2,4-дифтор-3-гидроксифенил)изоиндолин-1,3-диона (4,29 г, 15,6 ммоль) и 1,0 M гидразина (31,2 мл, 31,2 ммоль) перемешивали в метаноле (31,2 мл) при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, целит промывали метанолом, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до примерно pH 5 лимонной кислотой в воде и экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/гексан) с получением 3-амино-2,6-дифторфенола (2,11 г, 93%). МС (ХИАД,

m/z) = 146,1 (M+H).

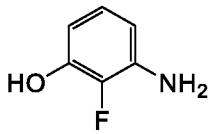
Промежуточное соединение P86



3-Амино-2,5-дифторфенол

Раствор 2,5-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,500 г, 1,960 ммоль) в THF (9,80 мл) охлаждали до 0°C в бане лед/вода и добавляли по каплям 2,0 M NaOH (4,90 мл, 9,801 ммоль). В этот раствор медленно добавляли 35%-ную (масс.) перекись водорода (1,35 мл, 15,68 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь гасили 3,0 M тиосульфатом натрия (5,88 мл, 17,64 ммоль), и смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли 0,1 н. NaOH, и смесь экстрагировали MTBE (2x). Водный слой обрабатывали твердой лимонной кислотой до примерно pH 4-5. Смесь экстрагировали EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 3-амино-2,5-дифторфенола (0,236 г, 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 5.97 (ddd, *J* = 10.6, 6.3, 3,1 Гц, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 9.4, 6.3, 3,1 Гц, 1H), 5.28 (brs, 2H).

Промежуточное соединение P87

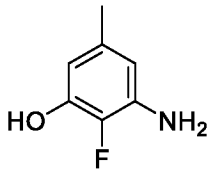


3-Амино-2-фторфенол

В раствор 2-фтор-3-метоксианилина (2 г, 14,18 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли BBr_3 (29 мл, 1M в DCM, 28,36 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (30 мл) и концентрировали. Остаток вливали в холодную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением 3-амино-2-фторфенола (1,6 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.28 (s-br, 1H), 6.60 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6.18 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6.11 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4.93 (s-br, 2H). МС (ХИАД,

m/z) = 126,0 (M-H).

Промежуточное соединение P88



3-Амино-2-фтор-5-метилфенол

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(2-фтор-5-метилфенокси)диметилсилана. В раствор 2-фтор-5-метилфенола (12 г, 95,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли 1*H*-имидазол (9,71 г, 142,85 ммоль), и реакционную смесь охлаждали 0°C. В нее добавляли *трет*-бутил-диметилсилилхлорид (21,42 г, 142,85 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли холодной водой и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил(2-фтор-5-метилфенокси)диметилсилана в виде бесцветного масла (21,3 г, 94%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.88-6.93 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

Стадия 2: Получение 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-фтор-5-метилбензальдегида. В перемешиваемый раствор *трет*-бутил(2-фтор-5-метилфенокси)диметилсилана (5,0 г, 20,83 ммоль) в THF (100 мл) добавляли *N,N,N',N'',N''*-пентаметилдиэтилентриамин (PMDTA, 2,6 мл, 12,5 ммоль), и реакционную смесь охлаждали до -78°C. В нее добавляли n-BuLi (1,6 M в гексане, 14 мл, 22,91 ммоль) по каплям, и реакционную смесь перемешивали при -35°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям *N,N*-диметилформамид (9,7 мл, 125 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали up до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (70 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3x100 мл), и органический слой промывали холодной водой (2x20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-фтор-5-метилбензальдегида в виде бесцветной вязкой жидкости (3,5 г, 63%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

Стадия 3: Получение 2-фтор-3-гидрокси-5-метилбензойной кислоты. В раствор 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-фтор-5-метилбензальдегида (11,0 г, 41,04 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли насыщенный водный раствор двухосновного фосфата натрия (9,6 г, 61,56 ммоль), и реакционную смесь охлаждали до 0°C. В нее добавляли водную перекись водорода (30% масс./масс.; 6,9 мл, 61,56 ммоль), затем по каплям добавляли насыщенный водный раствор хлорита натрия (5,54 г, 61,56 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (100 мл), подщелачивали до примерно pH 9 2 н. раствором NaOH (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Водный слой подкисляли 4 н. раствором HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 2-фтор-3-гидрокси-5-метилбензойной кислоты в виде коричневого твердого вещества (4,5 г, 64%), которое как есть использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13.00 (s-br, 1H), 9.93 (s-br, 1H), 7.01 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H); МС (m/z) = 168,9 (M-H).

Стадия 4: Получение метил-2-фтор-3-метокси-5-метилбензоата. В раствор 2-фтор-3-гидрокси-5-метилбензойной кислоты (4,5 г, 26,47 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (14,61 г, 105,88 ммоль) и метилйодид (9,9 мл, 158,82 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (2x30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением метил-2-фтор-3-метокси-5-метилбензоата в виде коричневой жидкости (2,75 г, 52%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.22-7.24 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.89, (s, 3H). 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); МС (m/z) = 199,3 (M+H).

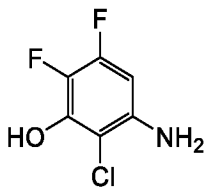
Стадия 5: Получение 2-фтор-3-метокси-5-метилбензойной кислоты. В раствор метил-2-фтор-3-метокси-5-метилбензоата (4,0 г, 20,20 ммоль) в смеси THF и воды (4:1, 50 мл) добавляли гидроксид лития моногидрат (3,8 г, 90,90 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили 1 н. водным раствором HCl до примерно pH 1 и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 2-фтор-

3-метокси-5-метилбензойной кислоты в виде белого твердого вещества (3,0 г, 80%), которую как есть использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13.12 (s-br, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); МС (m/z) = 183,2 (M-1).

Стадия 6: Получение *трет*-бутил-(2-фтор-3-метокси-5-метилфенил)карбамата. В перемешиваемый раствор 2-фтор-3-метокси-5-метилбензойной кислоты (3,0 г, 16,30 ммоль) в смеси *трет*-BuOH/толуол (1:1, 60 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA, 4,5 мл, 26,08 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. В нее добавляли дифенилфосфорилазид (DPPA, 5,25 мл, 24,45 ммоль), и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и затем кипятили с обратным холодильником при 110°C в течение 16 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-(2-фтор-3-метокси-5-метилфенил)карбамата в виде бесцветного твердого вещества (1,7 г, 41%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.80 (s-br, 1H), 6.95 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 6.69 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Стадия 7: Получение 3-амино-2-фтор-5-метилфенола. В раствор *трет*-бутил-(2-фтор-3-метокси-5-метилфенил)карбамата (1,7 г, 6,66 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли трибромид бора (17 мл, 1M в DCM, 16,66 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (30 мл) и затем концентрировали. Остаток обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия до примерно pH 5 и экстрагировали этилацетатом (2x200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-амино-2-фтор-5-метилфенола в виде коричневого твердого вещества (1,2 г, неочищенный), который использовали как есть без очистки. МС (m/z) = 140,0 (M-H).

Промежуточное соединение P89



3-Амино-2-хлор-5,6-дифторфенол

Стадия 1: Получение 3,4-дифтор-2-метоксианилина. В суспензию Fe-порошка (26 г, 465,61 ммоль) в метаноле (70 мл) и воде (30 мл) добавляли концентрированную HCl (4 мл) по каплям, и смесь нагревали до 75°C. В нее добавляли раствор 1,2-дифтор-3-метокси-4-нитробензола (22 г, 116,40 ммоль) в метаноле (30 мл) по каплям в течение определенного периода времени 30 минут, и смесь перемешивали при 75°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, и целит промывали DCM (2 x 250 мл). Фильтрат концентрировали, и неочищенный остаток разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали DCM (2 x 500 мл). Органический слой промывали водой (2 x 100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/гексан) с получением 3,4-дифтор-2-метоксианилина в виде светло-желтой жидкости (15 г, 81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.83 (q, J = 9,0 Гц, 1H), 6.47–6.38 (m, 1H), 5.01 (s-br, 2H), 3.78 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 6-бром-3,4-дифтор-2-метоксианилина. В раствор 3,4-дифтор-2-метоксианилина (15,0 г, 94,3 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли раствор N-бромсукцинимида (16,6 г, 94,3 ммоль) в DMF (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенный $Na_2S_2O_3$ (4 x 150 мл), водой (3 x 75 мл) и рассолом (2 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на модифицированном амином диоксиде кремния (5% EtOAc/гексан) с получением 6-бром-3,4-дифтор-2-метоксианилина (10,0 г, 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.35 (dd, J = 7.9, 10,2 Гц, 1H), 5.14 (s-br, 2H), 3.83 (s, 3H); МС (m/z) =238,0, 240,0 [M+H].

Стадия 3: Получение 1-бром-2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксибензола. В смесь водного хлорида меди(II) (1,01 г, 7,56 ммоль) и 6-бром-3,4-дифтор-2-метоксианилина (1,2 г, 5,04 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (1,04 г, 10,08 ммоль) по каплям при 55°C в течение определенного периода времени 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение еще 10 минут и гасили охлажденной 10%-ной водной HCl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением 1-бром-2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксибензола в виде светло-желтой жидкости (1,0 г, 77%). ^{1}H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.84 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H).

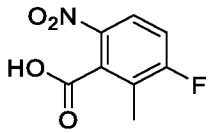
Стадия 4: Получение 2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксианилина. В раствор 1-бром-2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксибензола (6,0 г, 23,34 ммоль), бензофенонимина (8,46 г, 46,69 ммоль), и NaO^tBu (3,37 г, 35,01 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (1,07 г, 1,17 ммоль) и BINAP (1,45 г, 2,34 ммоль), и реакционную смесь продували Ar в течение 15 минут, закрывали и затем нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 75 мл) и рассолом (2 x 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксифенил)-1,1-дифенилметанимина (7,0 г), который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: Получение 2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксианилина. В раствор N-(2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксифенил)-1,1-дифенилметанимина (7,0 г) в THF (10 мл) добавляли 1 н. HCl (10 мл, 10 ммоль) по каплям, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в воде, и pH доводили до примерно 7 твердым $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 250 мл), и объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на модифицированном амином диоксиде кремния (10% EtOAc/гексан) с получением 2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксианилина в виде бледно-желтой жидкости (1,85 г, 22%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.51 (dd, J = 7.3, 12,8 Гц, 1H), 5.55 (s-br, 2H), 3.88 (s, 3H).

Стадия 6: Получение 3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенола. В раствор 2-хлор-4,5-дифтор-3-метоксианилина (2,2 г, 9,24 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли раствор 1 н. BBr_3 в DCM (28,0 мл, 27,73 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем при 25°C в течение 16 часов в атмосфере Ar. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в MeOH при 0°C, и pH доводили до примерно 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Реакционную смесь концентрировали, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенола в виде бледно-коричневого твердого вещества (1,1 г, 66%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5.96 (dd, J =

6.9, 12,8 Гц, 1H), 5.03 (s-br, 2H). МС (*m/z*) = 177,8 [M-H].

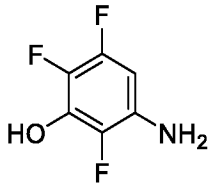
Промежуточное соединение P90



3-Фтор-2-метил-6-нитробензойная кислота

В охлажденный во льду раствор 3-фтор-2-метилбензойной кислоты (5 г, 32,4 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (50 мл) медленно добавляли концентрированную HNO_3 (3,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (2x 50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 3-фтор-2-метил-6-нитробензойной кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (3,0 г, 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 2.32 (s, 3H); МС (*m/z*) = 197,6 (M-H).

Промежуточное соединение P91



3-Амино-2,5,6-трифторфенол

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)карбамата. В раствор 2,4,5-трифтор-3-метоксибензойной кислоты (5,0 г, 24,27 ммоль) в смеси толуол:*трет*-бутанол (1:1, 20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,7 мл, 31,55 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. В нее добавляли дифенилфосфорилазид (7,8 мл, 36,4 ммоль), и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и затем перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x 50 мл). Объединенные органические слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)карбамата в виде бесцветного твердого вещества (5,0 г, 74%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.73 (s-br, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); МС (*m/z*) = 278,0 (M+H).

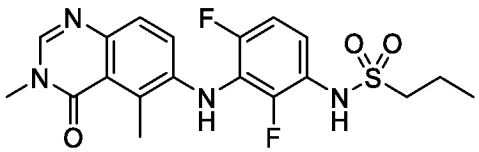
Стадия 2: Получение 2,4,5-трифтор-3-метоксианилина. В раствор *трет*-бутил-

(2,4,5-трифтор-3-метоксифенил)карбамата (5,0 г, 18,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (22,5 мл, 90,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, и pH доводили до примерно 7 насыщенным водным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3x100 мл), и объединенные органические слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2,4,5-трифтор-3-метоксианилина в виде коричневатого полутвердого вещества (2,5 г, 60%), которое напрямую использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.33–6.21 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (s-br, 2H); МС (*m/z*) = 175,9 (M-H).

Стадия 3: Получение 3-амино-2,5,6-трифторфенола. В перемешиваемый раствор 2,4,5-трифтор-3-метоксианилина (2,5 г, 17,73 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 1,0 М трибромид бора в DCM (35,5 мл, 35,46 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (50 мл), концентрировали при пониженном давлении, и pH доводили до примерно 6 насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), и объединенные органические слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 3-амино-2,5,6-трифторфенола в виде коричневого твердого вещества (1,75 г, 61%), которое напрямую использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.27 (s-br, 1H), 6.36–5.85 (m, 1H), 5.14 (s-br, 2H); МС (*m/z*) = 161,9 (M-H).

Примеры получения синтезированных соединений

Пример 1



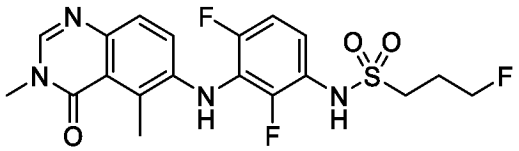
N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамид (83,7 мг, 0,226 ммоль), 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (52 мг, 0,205 ммоль), карбонат цезия (201 мг, 0,616 ммоль), Xantphos (17,8 мг, 0,0308 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (9,41 мг, 0,0103) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и

снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (1,03 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (65 мг, 58%). МС (ХИАД, *m/z*) = 543,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамид (65 мг, 0,12 ммоль) растворяли в DCM (3,0 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH с 1% NH_4OH, с получением N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (37,5 мг, 43%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.62 (br-s, 1H), 5.41 (br-s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.07 (dd, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 423,1 (M+H).

Пример 2



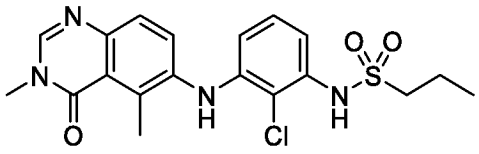
N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Амино-2,4-дифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил))пропан-1-сульфонамид (34,6 мг, 0,087 ммоль), 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-он (20 мг, 0,079 ммоль), карбонат цезия (77 мг, 0,237 ммоль), Xantphos (6,9 мг, 0,012 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,62 мг, 0,00395) объединяли в сосуде, затем сосуд дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (0,395 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 мин, после чего сосуд закрывали и нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь

охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил))пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (35,6 мг, 79%). МС (ХИАД, *m/z*) = 571,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)3-фторпропан-1-сульфонамида. *N*-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил)амино-2,4-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил))пропан-1-сульфонамид (35,6 мг, 0,0624 ммоль) растворяли в DCM (1,5 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH с 1% NH_4OH) с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4-дифторфенил)3-фторпропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (16,0 мг, 46%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 5.49 (br-s, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.21 (dd, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 2H). МС (ХИАД, *m/z*) = 441,1 (M+H).

Пример 3



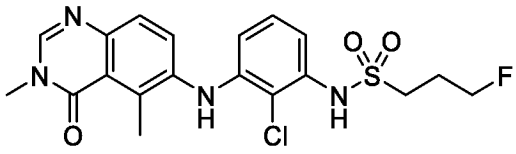
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-бром-2-хлорфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (41 мг, 0,093 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P15**) (18 мг, 0,093 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4,2 мг, 0,0046 ммоль), Xantphos (8,0 мг, 0,014 ммоль) и карбоната цезия (90 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (617 мкл) продували аргоном в течение 10 минут, затем закрывали и нагревали в сосуде до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. МС

(ХИАД, *m/z*) = 551,2 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида перемешивали в 1 мл DCM и 0,2 мл трифторуксусной кислоты в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в 1 мл THF и 1 мл насыщенного $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дополнительным насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (2x), и затем объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$ затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида (17 мг, 44% за 2 стадии). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.78 (s-br, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.98 (s-br, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.06 (t, 3H). МС (ХИАД, *m/z*) = 421,1 [M+H].

Пример 4



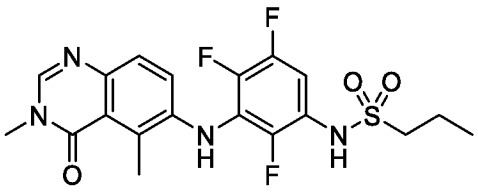
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Суспензию *N*-(3-амино-2-хлорфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (0,045 г, 0,11 ммоль), 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (0,026 г, 0,10 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,0047 г, 0,0051 ммоль), Xantphos (0,0089 г, 0,015 ммоль) и карбоната цезия (0,10 г, 0,31 ммоль) в толуоле (1,0 мл) продували путем барботирования аргоном в течение 5 минут. Сосуд закрывали, и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщенным водный раствором NH_4Cl, и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией,

элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида в виде бледно-желтой твердой пены (0,055 г, 94%). МС (ХИАД, *m/z*) = 569,2 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. В сосуд, содержащий *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамид (0,055 г, 0,097 ммоль), добавляли CH_2Cl_2 (0,483 мл), и раствор обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,185 мл, 2,42 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Смесь добавляли в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагировали $CHCl_3$. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH) с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (0,026 г, 58%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.80 (brs, 1H); 6.49 (dd, 1H); 5.98 (brs, 1H); 4.63 (t, 1H); 4.51 (t, 1H); 3.56 (s, 3H); 3.32 (m, 2H); 2.83 (s, 3H); 2.27 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 439,0 [M+H].

Пример 5



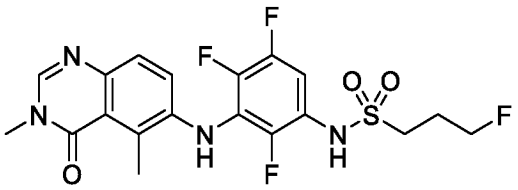
N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2,4,5-трифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (105 мг, 0,206 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P15**) (39,0 мг, 0,206 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (9,44 мг, 0,0103 ммоль), Xantphos (17,9 мг, 0,0309 ммоль) и карбоната цезия (201 мг, 0,618 ммоль) в толуоле (1374 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем нагревали в закрытой колбе до 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем

очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (59 мг, 50%). МС (ХИАД, *m/z*) = 571,2 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (96 мг, 0,168 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Раствор концентрировали и затем растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и насыщенном $NaHCO_3$ (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли дополнительным насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (2x), и затем объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Органические слои очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамида (47,5 мг, 64%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.52 (s-br, 1H), 5.63 (br-s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 441,1 [M+H].

Пример 6



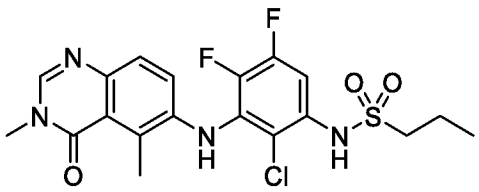
N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4,5-трифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамида. 3-Фтор-*N*-(2,4,5-трифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил))пропан-1-сульфонамид (39 мг, 0,074 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-он (**Промежуточное соединение P15**) (14 мг, 0,074 ммоль), карбонат цезия (72 мг, 0,22 ммоль), Xantphos (9,0 мг, 0,016 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,7 мг, 0,0052) объединяли в сосуде, затем сосуд дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (0,395 мл), и раствор

продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4,5-трифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (28,9 мг, 66%). МС (ХИАД, *m/z*) = 589,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. *N*-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4,5-трифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамид (28,9 мг, 0,0491 ммоль) растворяли в DCM (1,2 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,41 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали обращенно-фазовой C18 хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (8,20 мг, 24%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 6.02 (br-s, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.39 (t, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.15 (dd, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.06-2.19 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 459,1 (M+H).

Пример 7



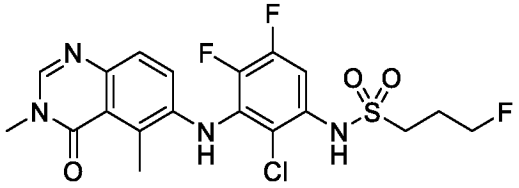
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (39 мг, 0,074 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P15**) (14 мг, 0,074 ммоль),

трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (3,4 мг, 0,0037 ммоль), Xantphos (6,4 мг, 0,011 ммоль) и карбоната цезия (72 мг, 0,22 ммоль) в толуоле (494 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем нагревали в закрытом сосуде до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (33 мг, 75%). МС (ХИАД, *m/z*) = 587,2 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (33 мг, 0,567 ммоль) в 1 мл DCM и 0,2 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор концентрировали и растворяли в 1 мл THF и 1 мл насыщенного $NaHCO_3$ и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дополнительным насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (2x), и затем объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$ затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (15 мг, 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.72 (br-s, 1H), 5.69 (br-s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.07 (t, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 457,1 [M+H].

Пример 8



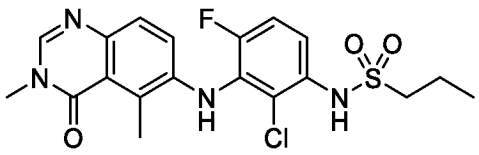
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-

сульфонамида. *N*-(2-Хлор-4,5-дифтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил))пропан-1-сульфонамид (52 мг, 0,095 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-он (**Промежуточное соединение P15**) (18 мг, 0,095 ммоль), карбонат цезия (93 мг, 0,29 ммоль), Xantphos (14,0 мг, 0,024 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (7,4 мг, 0,0081) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (0,475 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через Celite®, затем очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (34,5 мг, 60%). МС (ХИАД, *m/z*) = 605,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. *N*-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил))пропан-1-сульфонамид (34,5 мг, 0,057 ммоль) растворяли в DCM (1,4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,48 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4,5-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (20,5 мг, 45%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.72 (br-s, 1H), 5.69 (br-s, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.29 (dd, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 475,1 (M+H).

Пример 9

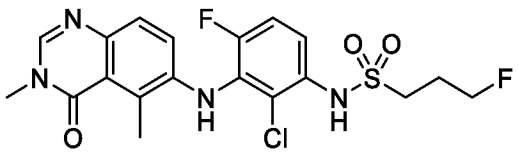


N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида (42 мг, 0,11 ммоль), 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (27 мг, 0,11 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (5,0 мг, 0,0054 ммоль), Xantphos (9,4 мг, 0,016 ммоль) и карбоната цезия (106 мг, 0,33 ммоль) в толуоле (724 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем нагревали в закрытом сосуде до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида (43 мг, 70%). МС (ХИАД, *m/z*) = 559,2 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида (43 мг, 0,077 ммоль) в 1 мл DCM и 0,2 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$ затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (23 мг, 48%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.76 (br-s, 1H), 5.61 (br-s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 439,1 [M+H].

Пример 10



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

Способ A

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-амино-2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-

(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (Промежуточное соединение P26; 150 мг, 0,361 ммоль), 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (Промежуточное соединение P2; 91,5 мг, 0,361 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (16,6 мг, 0,0181 ммоль), Xantphos (31,4 мг, 0,0542 ммоль) и карбоната цезия (353 мг, 1,08 ммоль) в толуоле (2410 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем нагревали в закрытом сосуде до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (200 мг, 94%). МС (ХИАД, *m/z*) = 587,2 [M+H].

Стадия 2: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (200 мг, 0,34 ммоль) перемешивали в 2 мл DCM и 0,5 мл трифторуксусной кислоты при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH с 1% NH_4OH) и обращенно-фазовой C18 хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA). Фракции, содержащие целевой продукт, растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$ затем рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (65 мг, 39%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.79 (br-s, 1H), 5.61 (br-s, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.25 (t, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 457,1 [M+H].

Способ B

Стадия A: Получение 5-метилхиназолин-4(3H)-она. Раствор 2-амино-6-метилбензойной кислоты (74,7 г, 494 ммоль) и ацетата формамидина (61,7 г, 593 ммоль) в этаноле (1,2 л) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды с получением густой суспензии. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали этанолом (500 мл) и сушили в вакуумном шкафу при 50°C в течение 18 часов. Фильтрат концентрировали до 500 мл, затем разбавляли водой (1 л) и оставляли стоять при температуре окружающей среды в течение 18 часов с получением густой суспензии.

Твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили в вакуумном шкафу при 50°C в течение 18 часов. Твердое вещество после первой фильтрации и второй фильтрации объединяли с получением 5-метилхиназолин-4(3H)-она (63,3 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.01 (br-s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 2.78 (s, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 161,2 (M+H).

Стадия B: Получение 5-метил-6-нитрохиназолин-4(3H)-она. Раствор 5-метилхиназолин-4(3H)-она (50 г, 312,2 ммоль) в концентрированной серной кислоте (555 мл) охлаждали до внутренней температуры 10°C с использованием бани лед-вода. В реакционную смесь добавляли раствор азотной кислоты (5M раствор в концентрированной серной кислоте, 68,67 мл, 343,4 ммоль). Скорость добавления контролировали с целью поддержания внутренней реакционной температуры ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и затем разбавляли ледяной водой (5,5 л) и охлаждали с использованием бани лед-вода до достижения внутренней температуры реакционной смеси <25°C. pH реакционной смеси доводили до 4 медленным добавлением 10 M водного NaOH (2 л) с получением густой желтой суспензии. Твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой (1 л) с получением осадка на фильтре. Осадок на фильтре суспендировали в метаноле (7 л) и этилацетате (500 мл), затем нагревали до 55°C до образования оранжевого раствора. После охлаждения до температуры окружающей среды в течение 18 часов образовалась суспензия желтых кристаллов. Кристаллы отфильтровывали, промывали метанолом (1 л) и сушили в глубоком вакууме при 50°C в течение 18 часов с получением 5-метил-6-нитрохиназолин-4(3H)-она (59,94 г, 94%) в виде желтых кристаллов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.50 (br-s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 2.82 (s, 3 H); МС (ХИАД, *m/z*) = 206,1 (M+H).

Стадия C: Получение 3,5-диметил-6-нитрохиназолин-4(3H)-она. Раствор 5-метил-6-нитрохиназолин-4(3H)-она (59.94 г, 292,1 ммоль) в DMF (0,2 M, 1,5 л) охлаждали во внешней бане лед-вода. В реакционную смесь добавляли K_2CO_3 (80,75 г, 584,3 ммоль) и йодметан (27,28 мл, 438,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды, затем разбавляли водой (7,5 л) с получением густой желтой суспензии, которую перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой (1 л) и сушили под вакуумом в течение 18 часов с получением 3,5-диметил-6-нитрохиназолин-4(3H)-она (45,85 г, 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 3.47 (s,

3H), 2.81 (s, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 220,1 (M+H)

Стадия D: Получение 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Суспензию 3,5-диметил-6-нитрохиназолин-4(3H)-она (45,85 г, 209,2 ммоль) и палладия на углероде (11,13 г, 5,229 ммоль) в метаноле (3 л) продували азотом в течение 30 минут и затем помещали в атмосферу водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов, затем продували азотом и фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрировали с получением 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (37,59 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.28 (br-s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 190,1 (M+H)

Стадия E: Получение 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина. В 5-литровой 4-горлой колбе, оснащенной 3 капельными воронками, датчиком внутренней температуры и магнитной мешалкой, 2-хлор-4-фторанилин (82,03 мл, 687,00 ммоль) растворяли в THF (1,5 л) под обратным потоком N_2 и охлаждали до -78°C. Реакционную смесь затем обрабатывали по каплям *н*-бутиллитием (2,5 M в гексанах) (299,53 мл, 748,82 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 15 минут после окончания добавления. Реакционную смесь обрабатывали по каплям раствором 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (155,28 г, 721,35 ммоль) в THF (500 мл) и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 M в гексанах) (299,53 мл, 748,82 ммоль), затем после окончания добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем опять охлаждали до -78°C и обрабатывали по каплям дополнительным *н*-бутиллитием (2,5 M в гексанах) (299,53 мл, 748,82 ммоль) и после окончания добавления перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям раствором йода (249,34 г, 982,40 ммоль) в THF(600 мл), ледяную баню удаляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали 1 л воды, затем соляной кислотой (4,0 M водный раствор) (601,12 мл, 2404,5 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь нейтрализовали до примерно pH 8, используя твердый $NaHCO_3$, и затем обрабатывали тиосульфатом натрия (3,0 M водный раствор) (801,49 мл, 2404,5 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь переносили в 6-литровую делительную воронку, смывая стенки колбы MTBE и водой, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали MTBE (1x), и органические слои объединяли,

промывали рассолом (1x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-4-фтор-3-йоданилина (186,49 г, 100%), который напрямую использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.08-7.04 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.52 (br-s, 2H). МС (ХИАД, *m/z*) = 271,9, 273,9 (M+H).

Стадия F: Получение бис-*трет*-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата. В 3-литровой 1-горлой колбе 2-хлор-4-фтор-3-йоданилин (186,49 г, 687,0 ммоль) растворяли в THF (2,0 л) и обрабатывали 4-(диметиламино)пиридином (8,393 г, 68,7 ммоль), после чего добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (314,87 г, 1442,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа на открытом воздухе в колонке Вигро (Vigreux). Реакционную смесь затем концентрировали досуха, и полученное твердое вещество суспендировали в гептане (1 л) и перемешивали в течение 30 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, смывали дополнительным гептаном (250 мл x 2) с получением бис-*трет*-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (150,7 г, 47%) в виде светло-рыжего твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.55-7.51 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 1.33 (s, 18H).

Стадия G: Получение *трет*-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата. Бис-*трет*-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамат (150,7 г, 319,5 ммоль) растворяли в MeOH (800 мл) и обрабатывали карбонатом калия (48.57 г, 351,4 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в 3,0 л воды и перемешивали в течение 30 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали дополнительным количеством воды (1 л). Твердое вещество затем растворяли в DCM (1 л), разбавляли гексанами (1 л) и фильтровали через слой силикагеля (500 г), элюируя смесью 1:1 DCM:гексаны (4,0 л). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали с получением *трет*-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбамата (101,0 г, 85%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.82 (br-s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Стадия H: Получение *трет*-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата. В 3-литровой колбе, оснащенной дефлегматором и магнитной мешалкой, 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (50,5 г, 266,9 ммоль) растворяли в толуоле (1065 мл) и обрабатывали *трет*-бутил-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)карбаматом (109,1 г, 293,6 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0) (2,44 г, 2,67 ммоль), Xantphos (3,86 г, 6,67

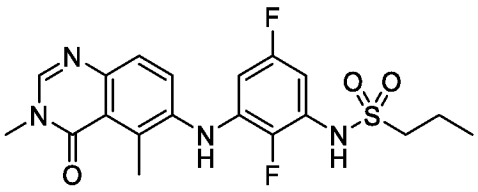
ммоль) и карбонатом цезия (173,9 г, 533,78 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 минут и затем нагревали до 110°C в атмосфере аргона из баллона в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли DCM (2,0 л) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали. Полученное твердое вещество растворяли в DCM (2,5 л) и затем вливали в перемешиваемый раствор гептана (12,5 л) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали дополнительным гептаном (1,5 л) с получением *трет*-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (95,3 г, 83%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 6.81-6.79 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); МС (ХИАД, *m/z*) = 433,2, 435,2 (M+H).

Стадия I: Получение *трет*-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)((3-фторпропил)сульфонил)карбамата. В 5-литровой 3-горлой колбе, оснащенной 2 капельными воронками, датчиком внутренней температуры, магнитной мешалкой и входом для азота, *трет*-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамат (95,3 г, 220 ммоль) растворяли в THF (2,2 л) и охлаждали до 5°C под обратным потоком N_2. Реакционную смесь обрабатывали по каплям 1,0 М раствором бис(триметилсилил)амида натрия в THF (209 мл, 209 ммоль) и затем после окончания добавления перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь обрабатывали по каплям 150 мл раствора 3-фторпропан-1-сульфонилхлорида (33,6 г, 209 ммоль) в THF, ледяную баню затем удаляли, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением *трет*-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)((3-фторпропил)сульфонил)карбамата (123 г, 100%), который напрямую использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33-7.31 (d, 1H), 6.80-6.78 (d, 1H), 4.67-4.64 (t, 1H), 4.55-4.52 (t, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). МС (*m/z*) = 557,2, 559,2 (M+H).

Стадия J: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. В раствор *трет*-бутил-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (123 г, 221,0 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли устойчивый поток

500 мл трифторуксусной кислоты, и после окончания добавления смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток растворяли в DCM (1500 мл), обрабатывали 1500 мл воды и нейтрализовали до примерно pH 7-8, используя твердый $NaHCO_3$. Раствор затем фильтровали, слои разделяли, и водный $NaHCO_3$-слой экстрагировали DCM (1x). Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$ (1x) и затем 1,0 M NaOH (3x). Объединенные водные NaOH-слои промывали DCM (1x), и водный NaOH-слой переносили в колбу и разбавляли смесью 4:1 DCM:IPA (1000 мл) и подкисляли до примерно pH 2, используя 4,0 M HCl. Слои разделяли, и водный HCl-слой экстрагировали смесью 4:1 DCM:IPA (2x). Объединенные 4:1 DCM:IPA-слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DCM (2000 мл) и перемешивали с SiliaMetS Thiol (100 граммов) при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь наносили на слой силикагеля (500 г) и элюировали EtOAc (8,0 л). Фильтрат концентрировали с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (78,9 г, 78,4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.64 (br-s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 6.88-6.85 (d, 1H), 4.62-4.59 (t, 1H), 4.50-4.47 (t, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H). МС (*m/z*) = 457,1, 459,1 (M+H).

Пример 11



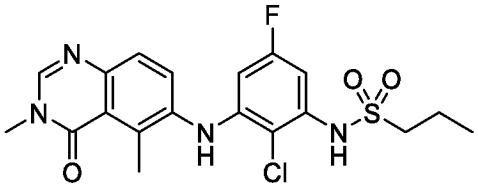
N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (72,6 мг, 0,163 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (**Промежуточное соединение P15**) (30,9 мг, 0,163 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (10,5 мг, 0,0114 ммоль), Xantphos (19,8 мг, 0,0343 ммоль) и карбоната цезия (160 мг, 0,490 ммоль) в толуоле (4 мл) продували аргоном в течение 5 минут и затем нагревали при 100°C в течение 18 часов в закрытой пробирке на 15 мл. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды,

затем разбавляли водой (25 мл) и смесью 4:1 DCM:IPA (25 мл). Слои разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (62,9 мг, 70%) в виде не совсем белой пены. МС (ХИАД, m/z) = 553,2 (M+H)

Стадия 2: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамид (62,9 мг, 0,114 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и чистой трифторэтановой кислоте (3507 мкл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc), затем обращенно-фазовой C18 хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в смеси 4:1 DCM:IPA и промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (13,6 мг, 28%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.19-6.13 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 423,1 (M+H).

Пример 12



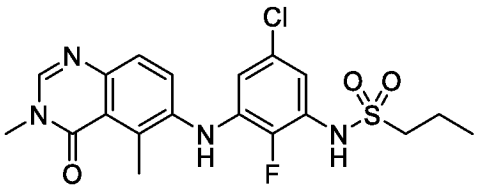
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (47 мг, 0.102 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (**Промежуточное соединение P15**) (19,3 мг, 0,102 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (7,00 мг, 0,00765 ммоль), Xantphos (13,3 мг, 0,0229 ммоль) и карбоната цезия (99,7 мг, 0,306 ммоль) в толуоле (4 мл) продували

аргоном в течение 10 минут и затем нагревали до 110°C в течение ночи в атмосфере аргона из баллона. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (DCM/ацетон) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (38 мг, 66%). МС (ХИАД, m/z) = 569,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (0,038 г, 0,067 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток обрабатывали THF и насыщенным $NaHCO_3$ (4 мл, 1:1) в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органические слои разделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (DCM/ацетон) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (13 мг, 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.86 (br-s, 1H), 6.09-6.05 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.07 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 439,1 (M+H).

Пример 13



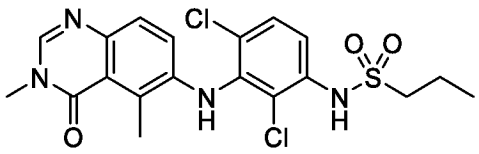
N-(5-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (75,2 мг, 0,163 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (**Промежуточное соединение P15**) (29,9 мг, 0,158 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (10,1 мг, 0,0111 ммоль), Xantphos (19,2 мг, 0,0332 ммоль) и карбоната цезия (154 мг, 0,474 ммоль) в толуоле (1,5 мл) продували аргоном в течение 5 минут и затем нагревали до 100°C в течение 18 часов в атмосфере

аргона в закрытой пробирке на 15 мл. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и смесью 4:1 DCM:IPA (25 мл). Слои разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (60,0 мг, 67%) в виде желтого масла. МС (ХИАД, m/z) = 569,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(5-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамид (60 мг, 0,105 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и трифторуксусной кислоте (3249 мкл) при 0°C, затем нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 минут. Растворитель удаляли в вакууме, и желтое масло растворяли в DCM (25 мл) и перемешивали с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) в течение 30 минут. Слои разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фторфенил)-пропан-1-сульфонамида (13,6 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.69 (d, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 439,0 (M+H).

Пример 14



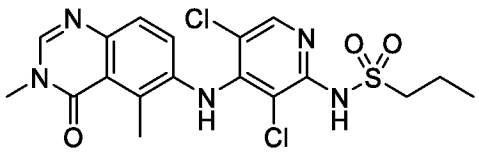
N-(2,4-Дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-фенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2,4-дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2,4-дихлор-3-йодфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (50 мг, 0,095 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P15**) (18 мг, 0,095 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (4,4 мг, 0,0048 ммоль), Xantphos (8,3 мг, 0,014 ммоль) и карбоната цезия (93 мг, 0,29 ммоль) в толуоле (636 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем закрывали и нагревали в сосуде до 90°C в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(2,4-дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (45 мг, 80%). МС (ХИАД, m/z) = 585,1 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(2,4-дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2,4-дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (45 мг, 0,077 ммоль) в 1 мл DCM и 0,2 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Раствор концентрировали и затем растворяли в 1 мл THF и 1 мл насыщенного $NaHCO_3$ и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством воды и экстрагировали DCM (2x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH) с получением *N*-(2,4-дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида (23 мг, 53%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (br-s, 1H), 5.72 (br-s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.04 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 455,1 [M+H].

Пример 15



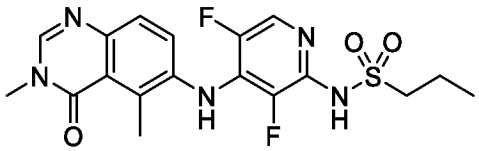
N-(3,5-Дихлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3,5-дихлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3,5-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (40 мг, 0,076 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (**Промежуточное соединение P15**) (14 мг, 0,076 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (3,5 мг, 0,0038 ммоль), Xantphos (6,6 мг, 0,011 ммоль) и карбоната цезия (74 мг, 0,23 ммоль) в толуоле (508 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем закрывали и нагревали в сосуде

до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(3,5-дихлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (20 мг, 44%). МС (ХИАД, m/z) = 586,1 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(3,5-дихлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3,5-дихлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (20 мг, 0.034 ммоль) в 1 мл DCM и 0,2 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH с 1% NH_4OH) с получением *N*-(3,5-дихлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (13 мг, 37%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.21 (br-s, 1H), 6.25 (br-s, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 456,1 [M+H].

Пример 16



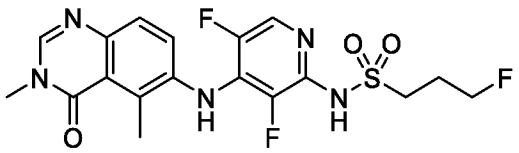
N-(4-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (38 мг, 0,077 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (**Промежуточное соединение P15**) (15 мг, 0,077 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (3,5 мг, 0,0039 ммоль), Xantphos (6,7 мг, 0,012 ммоль) и карбоната цезия (75 мг, 0.23 ммоль) в толуоле (514 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем закрывали и нагревали в сосуде до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (35 мг, 81%). МС (ХИАД, m/z) =

554,2 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (35 мг, 0,063 ммоль) в 1 мл DCM и 0,2 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$ затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (21 мг, 64%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.08 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 424,1 [M+H].

Пример 17



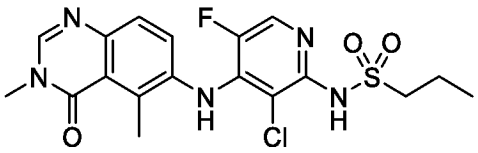
N-(4-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (44 мг, 0,086 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P15**) (16 мг, 0,086 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (3,9 мг, 0,0043 ммоль), Xantphos (7,5 мг, 0,013 ммоль) и карбоната цезия (84 мг, 0,26 ммоль) в толуоле (575 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем закрывали и нагревали в сосуде до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (37 мг, 76%). МС (ХИАД, m/z) = 572,2 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-

ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (37 мг, 0,065 ммоль) в 1 мл DCM и 0,2 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH с 1% NH_4OH) с получением *N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (18 мг, 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.92 (br-s, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.31 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) = 442,1 [M+H].

Пример 18



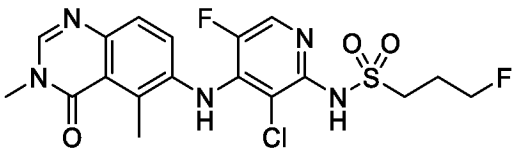
N-(3-Хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (105 мг, 0,206 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P15**) (39,0 мг, 0,206 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (9,45 мг, 0,0103 ммоль), Xantphos (17,9 мг, 0,0310 ммоль) и карбоната цезия (202 мг, 0,619 ммоль) в толуоле (1376 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем нагревали в закрытой колбе до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали, концентрировали и затем очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (111 мг, 94%). МС (ХИАД, m/z) = 570,2 [M+H].

Стадия 2: Получение *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (111 мг, 0,19 ммоль) в 1 мл DCM и 0,5 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при температуре окружающей среды

в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в DCM и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (71 мг, 78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.11 (br-s, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 440,1 [M+H].

Пример 19



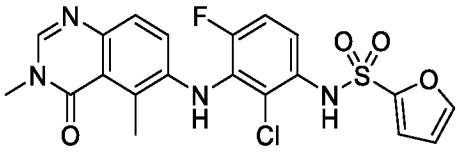
N-(3-Хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил))пропан-1-сульфонамид (53 мг, 0,101 ммоль), 6-амино-3,5диметилхиназолин-4(3*H*)-он (17,4 мг, 0,092 ммоль), карбонат цезия (90 мг, 0,276 ммоль), Xantphos (8,0 мг, 0,0138 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,2 мг, 0,0046) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (0,46 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (34,5 мг, 63%). МС (ХИАД, *m/z*) = 588,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил))пропан-1-сульфонамид (34,5 мг, 0,057 ммоль) растворяли в DCM (1,4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,48 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали обращенно-фазовой C18

хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (12,1 мг, 29%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 458,0 (M+H).

Пример 20



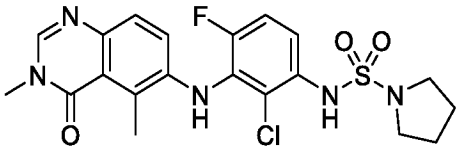
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)фуран-2-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)фуран-2-сульфонамида. *N*-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-триметилсилил)этокси)метил)фуран-2-сульфонамид (31,2 мг, 0,0587 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (**Промежуточное соединение P15**) (10 мг, 0,0534 ммоль) карбонат цезия (52 мг, 0,16 ммоль), Xantphos (4,6 мг, 0,00801 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (2,4 мг, 0,00267) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (0,356 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)фуран-2-сульфонамида в виде белого твердого вещества (15,3 мг, 48%). МС (ХИАД, *m/z*) = 593,1 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)фуран-2-сульфонамида. *N*-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)фуран-2-сульфонамид (15,3 мг, 0,0258 ммоль) растворяли в DCM (0,65 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,215 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на

силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH с 1% NH_4OH, с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)фуран-2-сульфонамида в виде белого твердого вещества (8,4 мг, 32%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.55 (q, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.07 (dd, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H), 5.51 (br-s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.93 (s, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 463,0 (M+H).

Пример 21



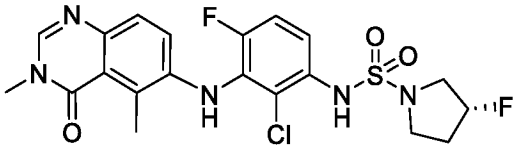
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-4-фторфенил)-*N*-((2-триметилсилил)этокси)метил)пирролидин-1-сульфонамида. *N*-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-*N*-((2-триметилсилил)этокси)метил)-пирролидин-1-сульфонамид (52 мг, 0,097 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (**Промежуточное соединение P15**) (16,6 мг, 0,088 ммоль), карбонат цезия (86 мг, 0,263 ммоль), Xantphos (7,61 мг, 0,0132 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,0 мг, 0,00439) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (0,585 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 мин, после чего сосуд закрывали и нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-4-фторфенил)-*N*-((2-триметилсилил)-этокси)метил)-пирролидин-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (36 мг, 69%). МС (ХИАД, *m/z*) = 596,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида. *N*-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-4-фторфенил)-*N*-((2-триметилсилил)этокси)-метил)пирролидин-1-сульфонамид (36 мг, 0,0604 ммоль) растворяли в DCM (1,5 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,500 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали обращенно-фазовой C18 хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и

промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пирролидин-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (4,2 мг, 10%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.58 (br-s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 4H); МС (ХИАД, *m/z*) = 466,1 (M+H).

Пример 22



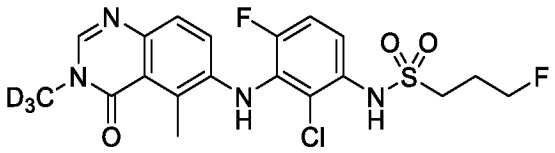
(R)-*N*-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение (*R*)-*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пирролидин-1-сульфонамида. Раствор (R)-*N*-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирролидин-1-сульфонамида (25 мг, 0,045 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P15**) (8,6 мг, 0,045 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (2,1 мг, 0,0023 ммоль), Xantphos (3,9 мг, 0,0068 ммоль) и карбоната цезия (44 мг, 0,14 ммоль) в толуоле (301 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем закрывали в сосуде и нагревали до 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали через Celite® и концентрировали с получением (*R*)-*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирролидин-1-сульфонамида (25 мг, 90%), который использовали на следующей стадии без очистки. МС (ХИАД, *m/z*) = 614,2 (M+H).

Стадия 2: Получение (*R*)-*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида. (R)-*N*-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пирролидин-1-сульфонамид (25 мг, 0,041 ммоль) перемешивали в 0,2 мл трифторуксусной кислоты и 0,2 мл DCM в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в 0,2 мл THF и затем обрабатывали 0,2 мл насыщенного $NaHCO_3$ и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (2x), и затем объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали. Органические слои очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (*R*)-*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-сульфонамида (13 мг, 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (br-s, 1H), 5.57 (br-s, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 1H); МС (ХИАД, *m/z*) = 484,1 [M+H].

Пример 23



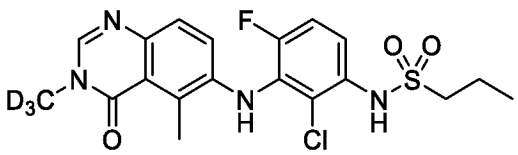
N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил))пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Амино-2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамид (533 мг, 1,283 ммоль), 6-бром-5-метил-3-(метил-d3)хиназолин-4(3*H*)-он (298,8 мг, 1,167 ммоль), карбонат цезия (1140 мг, 3,5 ммоль), Xantphos (101 мг, 0,175 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (53,4 мг, 0,0583) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (5,83 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил))пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (670 мг, 97%). МС (ХИАД, *m/z*) = 590,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *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-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил))пропан-1-сульфонамид (670 мг, 1,135 ммоль) растворяли в DCM (28 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (9,5 мл), и

реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой C18 хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (319 мг, 60%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.65 (br-s, 1H), 5.60 (br-s, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.27 (dd, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 460,1 (M+H).

Пример 24



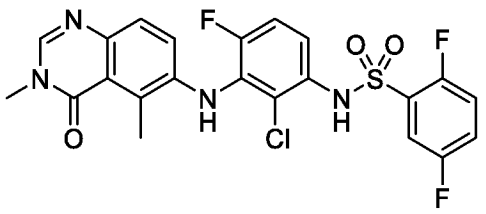
N-(2-Хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида. *N*-(3-Амино-2-хлор-4-фторфенил)-*N*-(метоксибензил)пропан-1-сульфонамид (116 мг, 0,301 ммоль), 6-бром-5-метил-3-(метил-d3)хиназолин-4(3H)-он (70 мг, 0,273 ммоль), карбонат цезия (267 мг, 0,820 ммоль), Xantphos (23,7 мг, 0,0410 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (12,5 мг, 0,0137) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (1,37 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали через Celite® и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc, с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (144 мг, 94%). МС (ХИАД, *m/z*) = 562,2 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-пропан-1-сульфонамида. *N*-(2-Хлор-4-фтор-3-

((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамид (144 мг, 0,256 ммоль) растворяли в DCM (6,4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,1 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH с 1% NH_4OH) с получением *N*-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-пропан-1-сульфонамида в виде желтого твердого вещества (66 мг, 55%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.62 (br-s, 1H), 5.60 (br-s, 1H), 3.10 (dd, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 442,1 (M+H).

Пример 25



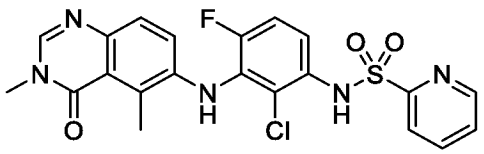
N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2,5-дифтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-бензолсульфонамида. *N*-(2-Хлор-4-фтор-3-йодфенил)-2,5-дифтор-*N*-((2-триметилсилил)этокси)метил)бензолсульфонамид (63 мг, 0,109 ммоль), 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (**Промежуточное соединение P15**) (18,8 мг, 0,0994 ммоль), карбонат цезия (97 мг, 0,298 ммоль), Xantphos (8,6 мг, 0,0149 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,6 мг, 0,00497) объединяли в сосуде, затем дегазировали при пониженном давлении и снова заполняли газом аргоном. Добавляли толуол (0,662 мл), и раствор продували аргоном в течение 5 минут, после чего сосуд закрывали и нагревали до 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды фильтровали через целит® и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOAc) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2,5-дифтор-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)бензолсульфонамида в виде белого твердого вещества (15,1 мг, 24%). МС

(ХИАД, *m/z*) = 639,2 (M+H).

Стадия 2: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамида. *N*-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2,5-дифтор-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензол-сульфонамид (15,1 мг, 0,0236 ммоль) растворяли в DCM (0,47 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,197 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH с 1% NH_4OH, с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2,5-дифторбензолсульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (2,4 мг, 5,0%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 5.63 (br-s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.81 (s, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 509,1 (M+H).

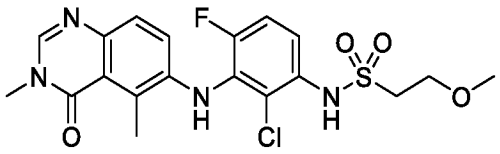
Пример 26



N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пиридин-2-сульфонамид

В раствор 6-((амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (18 мг, 0,054 ммоль) и триэтиламина (0,030 мл, 0,216 ммоль) в DCM (0,540 мл) добавляли пиридин-2-сульфонилхлорид (20,2 мг, 0,114 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, затем гасили водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали рассолом (1x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой C18 хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пиридин-2-сульфонамида в виде белого твердого вещества (2.75 мг, 11%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.63 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 474,1 (M+H).

Пример 27

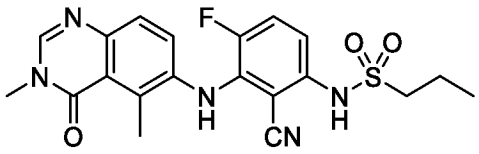


N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-метокси-*N*-((2-метоксиэтил)сульфонил)этан-1-сульфонамида. В раствор 6-((3-амино-2-хлор-6-фторфенил)амино)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (15,3 мг, 0,046 ммоль) и триэтиламина (0,026 мл, 0,184 ммоль) в DCM (0,115 мл) при 0°C добавляли 2-метоксиэтилсульфонилхлорид (0,011 мл, 0,0966 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов, затем гасили водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали рассолом (1x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH с 1% NH_4OH, с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-метокси-*N*-((2-метоксиэтил)сульфонил)этан-1-сульфонамида (18 мг, 68%). МС (ХИАД, *m/z*) = 577,1 (M+H).

Стадия 2: Получение *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамида. *N*-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-метокси-*N*-((2-метоксиэтил)сульфонил)этан-1-сульфонамид (18 мг, 0,033 ммоль) растворяли в MeCN (0,165 мл) и обрабатывали 2,0 М водным раствором Na_2CO_3 (0,132 мл, 0,263 ммоль), затем нагревали до 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH с 1% NH_4OH) с получением *N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (1,9 мг, 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.96 (br-s, 1H), 5.60 (br-s, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 455,1 (M+H).

Пример 28



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

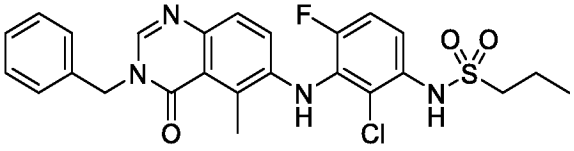
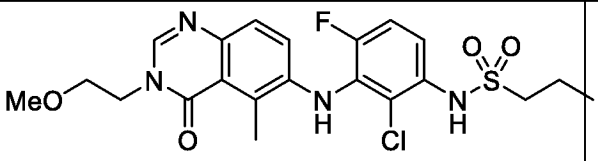
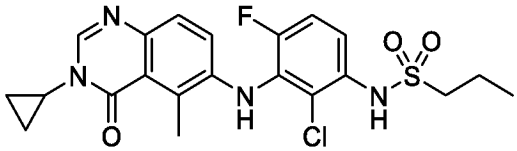
Стадия 1: Получение *N*-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(3-амино-2-циано-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (16 мг, 0,041 ммоль), 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (10 мг, 0,041 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (1,9 мг, 0,0021 ммоль), Xantphos (3,6 мг, 0,0062 ммоль) и карбоната цезия (40 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (275 мкл) продували аргоном в течение 10 минут и затем закрывали и нагревали в сосуде до 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли водой и экстрагировали DCM (2x), и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Остаток переносили на следующую стадию в виде неочищенного *N*-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида без очистки. МС (ХИАД, *m/z*) = 560,2 [M+H].

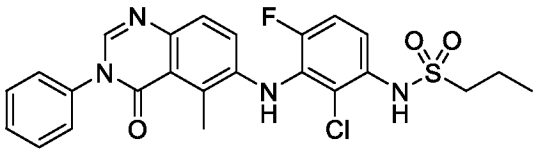
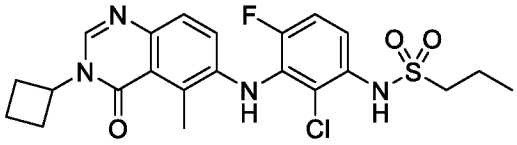
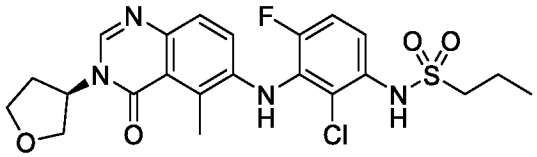
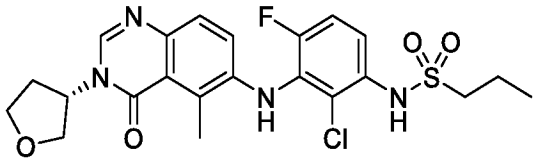
Стадия 2: Получение *N*-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. Раствор *N*-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида перемешивали в 0,5 мл DCM и 0,2 мл трифторуксусной кислоты в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией (H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA), и затем выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (6,4 мг, 36%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.58 (br-s, 1H), 5.94 (br-s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.06 (t, 3H); МС (ХИАД, *m/z*) = 430,2 [M+H].

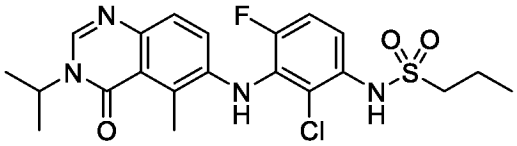
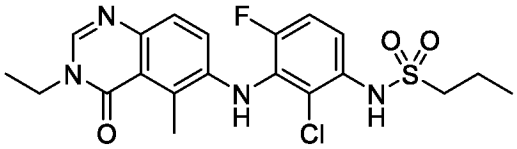
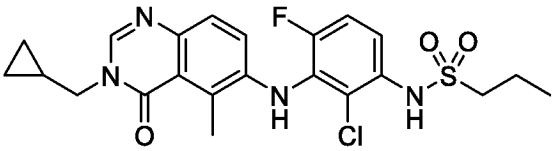
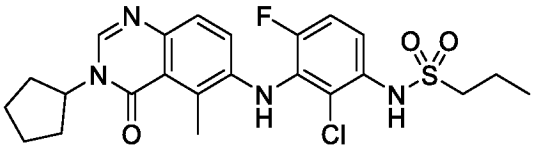
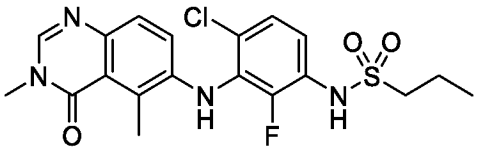
Соединения в **Таблице 1** были получены способом, аналогичным способу, описанному для синтеза *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-

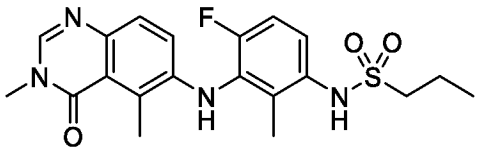
2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (**Пример 1**), с использованием следующих модификаций: с заменой на Стадии 1 6-бром-3,5диметилхиназолин-4(3H)-она и/или *N*-(3-амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида соответствующим 3,5-замещенным 6-бром-хиназолин-4(3H)-оном и SEM или PMB-защищенным анилином; и с заменой на Стадии 2 *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида соответствующим SEM или PMB-защищенным продуктом сочетания со Стадии 1. Соединения в **Таблице 1**, которые представляют собой TFA-соли, выделяли при очистке неочищенного вещества C18 обращенно-фазовой хроматографией, элюируя смесью H_2O/ацетонитрил с 0,1% TFA, с последующим концентрированием фракций, содержащих целевой продукт.

Таблица 1

Пр. №	**Структура**	**Название**	**МС (ХИАД) m/z**
29		*N*-(3-((3-бензил-5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-хлор-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамид	515,1 (M+H)
30		*N*-(2-хлор-4-фтор-3-((3-(2-метоксиэтил)-5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамид	483,1 (M+H)
31	 •TFA	N-(2-хлор-3-((3-циклопропил-5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-	465,1 (M+H)

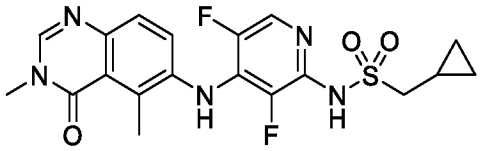
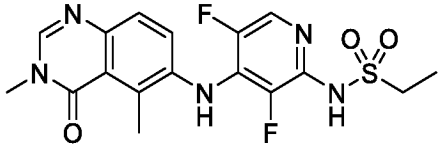
		сульфонамида трифторацетат	
32	 •TFA	N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида трифторацетат	501,2 (M+H)
33	 •TFA	N-(2-хлор-3-((3-циклобутил-5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида трифторацетат	479,1 (M+H)
34	 •TFA	(R)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3-(тетрагидрофуран-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида трифторацетат	495,1 (M+H)
35	 •TFA	(S)-N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3-(тетрагидрофуран-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида трифторацетат	495,1 (M+H)

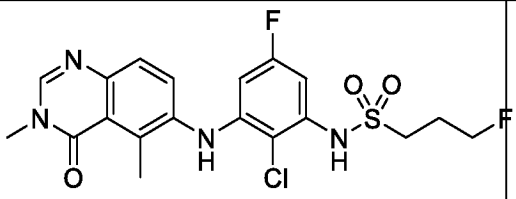
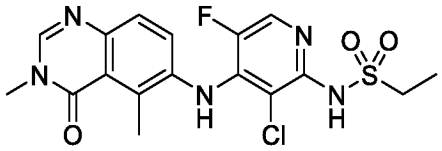
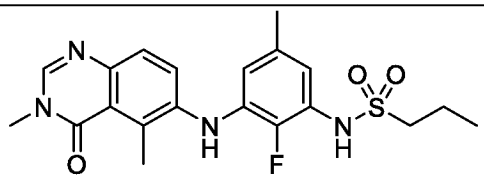
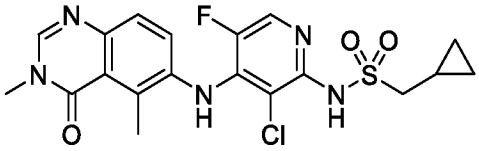
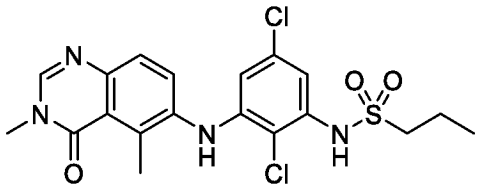
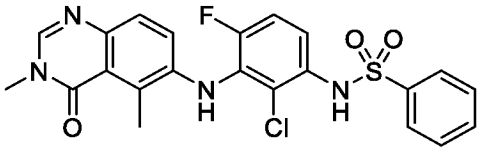
36	 •TFA	N-(2-хлор-4-фтор-3-((3-изопропил-5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида трифторацетат	467,1 (M+H)
37	 •TFA	N-(2-хлор-3-((3-этил-5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида трифторацетат	453,1 (M+H)
38		*N*-(2-хлор-3-((3-(циклопропилметил)-5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамид	479,1 (M+H)
39	 •TFA	N-(2-хлор-3-((3-циклопентил-5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида трифторацетат	493,1 (M+H)
40		*N*-(4-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-	439,1 (M+H)

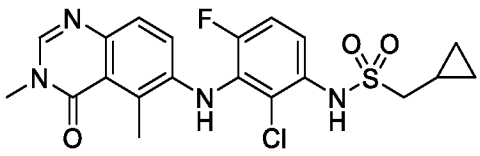
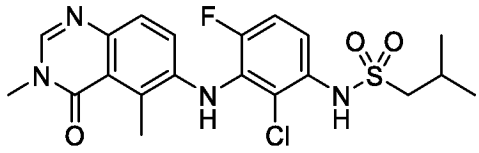
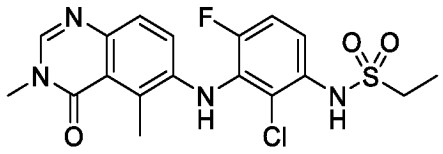
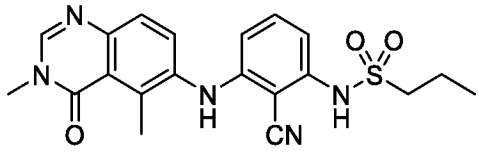
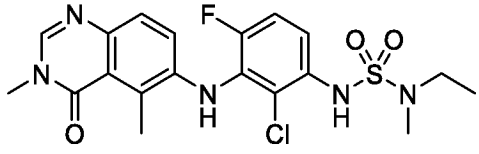
		фторфенил)пропан-1-сульфонамид	
41		*N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фтор-2-метилфенил)пропан-1-сульфонамид	419,1 (M+H)

Соединения в **Таблице 2** были получены способом, аналогичным способу, описанному для синтеза *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (**Пример 11**), с использованием следующих модификаций: с заменой на Стадии 1 *N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида и/или 6-амино-3,5-диметилхиназолин-4(3*H*)-она (**Промежуточное соединение P15**) соответствующим 3,5-замещенным 6-амино-хиназолин-4(3H)-оном и SEM или PMB-защищенным арилом или гетероарилгалогенидом; и с заменой на Стадии 2 *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (**Пример 11**, Стадия 1) соответствующим SEM или PMB-защищенным продуктом сочетания.

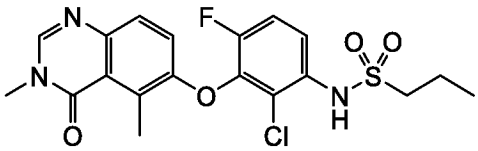
Таблица 2

Пр. №	**Структура**	**Название**	**МС (ХИАД) m/z**
42		1-циклопропил-*N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)метансульфонамид	436,1 (M+H)
43		*N*-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-	410,1 (M+H)

		ил)этансульфонамид	
44		*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид	457,1 (M+H)
45		*N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)этансульфонамид	426,1 (M+H)
46		*N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фтор-5-метилфенил)пропан-1-сульфонамид	419,1 (M+H)
47		*N*-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-1-циклопропил-метансульфонамид	452,1 (M+H)
48		*N*-(2,5-дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамид	455,1 (M+H)
49		*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-бензолсульфонамид	473,1 (M+H)

50		*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-1-циклопропил-метансульфонамид	451,1 (M+H)
51		*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-2-метилпропан-1-сульфонамид	453,1 (M+H)
52		*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-этансульфонамид	425,1 (M+H)
53		*N*-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамид	412,1 (M+H)
54		*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-*N*-этил-*N*-метиламино-1-сульфонамид	454,1 (M+H)

Пример 55



N-{2-Хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор 3-амино-2-хлор-6-фторфенола (100 мг, 0,62 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (505 мг, 1,55 ммоль), затем добавляли *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоат (136 мг, 0,68 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов в закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои промывали водой (2 x 50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетат в гексанах) с получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата в виде светло-желтого твердого вещества (140 мг, 56%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 5.57 (br-s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (s, 9H); МС (*m/z*) = 394,9 (M-H).

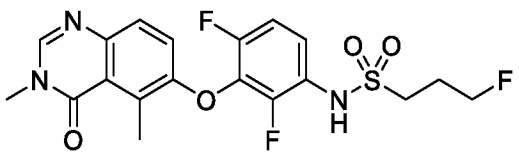
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(пропан-1-сульфонил)пропан-1-сульфонамидо]-фенокси}-2-метил-6-нитробензоата. В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (140,0 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли триэтиламин (0,15 мл, 1,06 ммоль) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали пропан-1-сульфонилхлоридом (0,09 мл, 0,74 ммоль) и перемешивали в течение 6 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетата в гексанах) с получением *трет*-бутил-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(пропан-1-сульфонил)пропан-1-сульфонамидо]-фенокси}-2-метил-6-нитробензоата в виде светло-желтого твердого вещества (160 мг, 60%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.77-3.76 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.01 (t, 6H).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(пропан-1-сульфонил)пропан-1-сульфонамидо]фенокси}-2-метилбензоата. В раствор *трет*-бутил-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(пропан-1-сульфонил)пропан-1-сульфонамидо]-фенокси}-2-

метил-6-нитробензоата (160 мг, 0.23 ммоль) в смеси метанола (3 мл) и воды (0,5 мл) при температуре окружающей среды добавляли хлорид аммония (70 мг, 1,3 ммоль), затем Fe-порошок (147 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывали DCM (2 x 30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (2 x 100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-10% этилацетата в гексанах) с получением *трет*-бутил-6-амино-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(пропан-1-сульфонил)пропан-1-сульфонамидо]фенокси}-2-метилбензоата в виде светло-желтого твердого вещества (80 мг, 53%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.69-7.66 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.16 (br-s, 2H), 3.78-3.63 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.01 (t, 6H).

Стадия 4: Получение N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}пропан-1-сульфонамида. В раствор *трет*-бутил-6-амино-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(пропан-1-сульфонил)пропан-1-сульфонамидо]фенокси}-2-метилбензоата (55, мг, 0,12 ммоль) в N-метилформамиде (1,5 мл) добавляли муравьиную кислоту (0,004 мл, 0,11 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 180°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 80 мл). Органический слой промывали водой (2 x 50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетата в гексанах), после чего растирали с диэтиловым эфиром с получением N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}пропан-1-сульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (25 мг, 56%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.66 (br-s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.13 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 0.97 (t, 3H). МС (*m/z*) = 440,1 [M+H].

Пример 56



N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4-дифторфенил)-

3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор 3-амино-2,6-дифторфенола (70 мг, 0,482 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,4 мл) добавляли карбонат цезия (393 мг, 1,21 ммоль) и *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоат (135 мг, 0,531 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (134 мг, 73%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

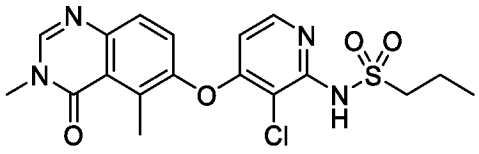
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(2,6-дифтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (134 мг, 0,352 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (147 мкл, 1,06 ммоль) и 3-фторпропан-1-сульфонилхлорид (92,2 мкл, 0,775 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-3-(2,6-дифтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)-пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата (208 мг, 94%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 1.65 (s, 9H).

Стадия 3: Получение 6-амино-3-(2,6-дифтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)-сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метилбензоата. Раствор *трет*-бутил-3-(2,6-дифтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата (170 мг, 0,270 ммоль) и 10% палладия на углероде (28,8 мг, 0,0270 ммоль) в метаноле (2,7 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере водорода из баллона в течение 8 часов. Раствор фильтровали через Celite® и концентрировали с получением *трет*-бутил-6-амино-3-(2,6-дифтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метилбензоата (122 мг, 75%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.18 (m 1H), 7.06 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.46 (d, 1H),

4.62 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 1.61 (s, 9H); МС (ХИАД, *m/z*) = 599,2 (M+H).

Стадия 4: Получение N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *трет*-бутил-6-амино-3-(2,6-дифтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)-фенокси)-2-метилбензоата (34 мг, 0,057 ммоль) в N-метилформамиде (568 мкл) и муравьиной кислоте (2,9 мкл, 0,062 ммоль) нагревали до 180°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Продукт затем распределяли между DCM и насыщенным водным $NaHCO_3$. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (7 мг, 28%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.78 (br-s, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.22 (m, 2H); МС (ХИАД, *m/z*) = 442,2 (M+H).

Пример 57



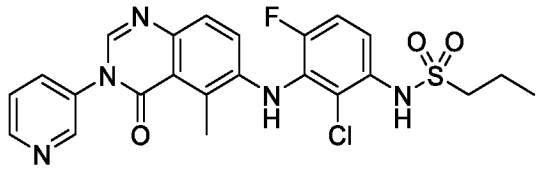
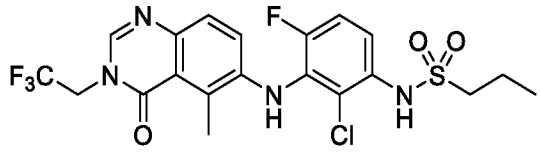
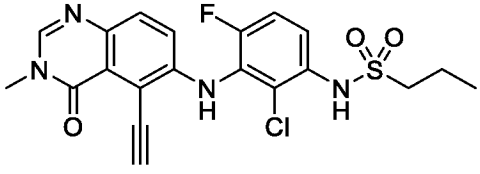
N-(3-Хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)пиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)окси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. В сосуд добавляли 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (0,050 г, 0,26 ммоль), 2,3-дихлор-4-йодпиридин (0,086 г, 0,32 ммоль) и DMF (1,3 мл). Полученный раствор обрабатывали карбонатом цезия (0,13 г, 0,39 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 7 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (3 мл). Полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, промывали дополнительным количеством воды и сушили в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (50-100% EtOAc/DCM) с получением 6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)окси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она в виде белого твердого вещества (0,061 г, 69%). МС (ХИАД, *m/z*) = 336,0, 338,0 (M+H).

Стадия 2: Получение N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)пиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. В сосуд добавляли 6-((2,3-

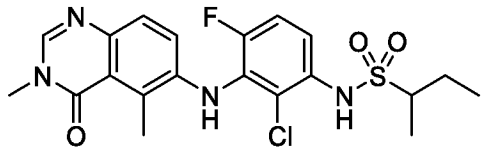
дихлорпиридин-4-ил)окси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (0,060 г, 0,18 ммоль), пропан-1-сульфонамид (0,033 г, 0,27 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,016 г, 0,018 ммоль), Xantphos (0,026 г, 0,045 ммоль) и карбонат цезия (0,17 г, 0,54 ммоль). Добавляли диоксан (1,8 мл), и смесь барботировали аргоном в течение 10 минут. Сосуд закрывали, и смесь нагревали при 90°C в течение 14 часов и затем при 110°C в течение еще 8 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали 5% IPA/$CHCl_3$ (3x). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH/DCM) с получением N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)пиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (0,054 г, 68%). МС (ХИАД, *m/z*) = 423,1, 425,1 (M+H).

Следующие соединения были получены способом, аналогичным способу, описанному для синтеза *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (**Пример 1**):

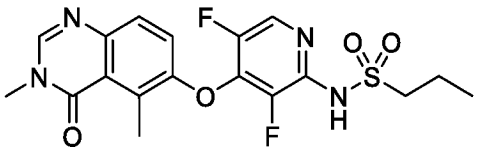
Пр. №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (ХИАД) m/z**
58		N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамид	502,1, 504,1 (M+H)
59		N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамид	507,1, 509,1 (M+H)
60		N-(2-хлор-3-((5-этинил-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-	449,1, 451,1 (M+H)

		фторфенил)пропан-1-сульфонамид	

Следующее соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному для синтеза *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (**Пример 11**):

Пр. №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (ХИАД) m/z**
61		N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)бутан-2-сульфонамид	453,1, 455,1 (M+H)

Пример 62



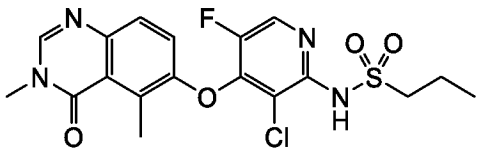
N-(4-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (0,040 г, 0,21 ммоль) и N-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-пропан-1-сульфонамида (0,12 г, 0,25 ммоль) в DMF (2,1 мл) добавляли карбонат цезия (0,14 г, 0,42 ммоль), и смесь нагревали до 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 5-95% ацетонитрилом в воде (0,1% TFA). Неочищенный продукт растворяли в смеси DCM/IPA (4:1), промывали насыщенным $NaHCO_3$, рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением N-(4-((3,5-

диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (0,073 г, 63%). МС (ХИАД, m/z) = 555,2 (M+H).

Стадия 2: Получение N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида. Раствор N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (0,073 г, 0,13 ммоль) в TFA (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 5-95% ацетонитрилом в воде (0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в смеси DCM/IPA (4:1), промывали насыщенным $NaHCO_3$, рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением с получением N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (15 мг, 27%). МС (ХИАД, m/z) = 425,1 (M+H).

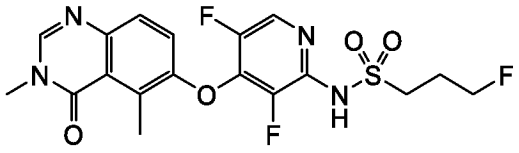
Пример 63



N-(3-Хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид

В раствор 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (0,043 г, 0,23 ммоль) и N-(3-хлор-5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (0,14 г, 0,27 ммоль) в DMF (2,3 мл) добавляли карбонат цезия (0,15 г, 0,45 ммоль), и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 5-95% ацетонитрилом в воде (0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в смеси DCM/IPA (4:1), промывали насыщенным $NaHCO_3$, рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением с получением N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (15 мг, 15%). МС (ХИАД, m/z) = 441,1, 443,1 (M+H).

Пример 64

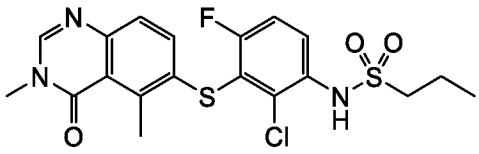


N-(4-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фтор-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (0,050 г, 0,26 ммоль), N-(3,5-дифтор-4-йодпиридин-2-ил)-3-фтор-N-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пропан-1-сульфонамида (0,15 г, 0,29 ммоль) в DMF (2,6 мл) добавляли карбонат цезия (0,17 г, 0,53 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 5-95% ацетонитрилом в воде (0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в смеси DCM/IPA (4:1), промывали насыщенным $NaHCO_3$, рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фтор-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (0,029 г, 19%). МС (ХИАД, m/z) = 573,2 (M+H).

Стадия 2: Получение N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фтор-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (0,029 г, 0,051 ммоль) в TFA (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 95% ацетонитрила в воде, 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в смеси DCM/IPA (4:1), промывали насыщенным $NaHCO_3$, рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (3 мг, 13%). МС (ХИАД, m/z) = 443,1 (M+H).

Пример 65



N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тио)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

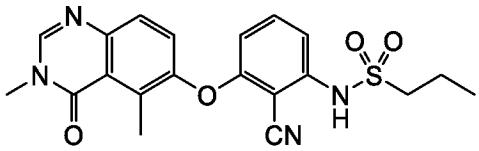
Стадия 1: Получение 2-этилгексил-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тио)пропаноата. В раствор 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (600,0 мг, 2,37 ммоль), 2-этилгексил-3-меркаптопропаноата (1,06 мл, 4,74 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,83 мл, 4,74 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли Xantphos (411,50 мг, 0,71 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (160,00 мг, 0,71 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут, закрывали и затем нагревали при 140°C в течение 48 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои промывали водой (2 x 50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60% этилацетата в гексане) с получением 2-этилгексил-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тио)пропаноата в виде желтой жидкости (800 мг, 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3.92 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 1.54–1.44 (m, 1H), 1.34–1.19 (m, 8H), 0.87–0.78 (m, 6H); МС (ХИАД, m/z) = 390,8 (M+H).

Стадия 2: Получение 6-меркапто-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. В раствор 2-этилгексил-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тио)пропаноата (280,0 мг, 0,72 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли этоксид натрия (53,7 мг, 0,79 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 30 минут. После завершения реакции растворитель выпаривали, и твердое вещество промывали DCM. Полученное твердое вещество затем растворяли в воде, и 2 н. HCl добавляли для доведения pH до примерно 7. Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 6-меркапто-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она в виде светло-желтого твердого вещества (130 мг, 87%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (s, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 207,0 (M+H).

Стадия 3: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тио)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-меркапто-3,5-

диметилхиназолин-4(3H)-она (54,00 мг, 0,26 ммоль), N-(2-хлор-4-фтор-3-йодфенил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пропан-1-сульфонамида (132,72 мг, 0,26 ммоль) и трикалийфосфата (111,14 мг, 0,52 ммоль) в DMA (1,0 мл) добавляли DMEDA (0,01 мл, 0,11 ммоль) и CuI (9,97 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь дегазировали Ar в течение 10 минут, закрывали и нагревали при 130°C в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл). Органические слои промывали водой (2 x 10 мл), рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40% этилацетата в гексане) с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тио)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида в виде светло-коричневого твердого вещества (14 мг, 12%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 7.21 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.79-1.65 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ХИАД, m/z) = 456,1 (M+H).

Пример 66



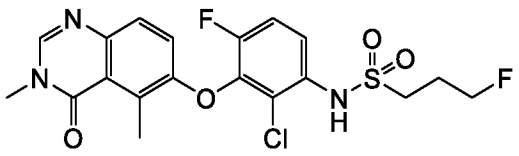
N-{2-Циано-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]фенил}пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 2-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-6-фторбензонитрила. В холодный (0°C) раствор 6-гидрокси-3,5-диметил-3H-хиназолин-4-она (233 мг, 1,22 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли 60%-ный NaH в минеральном масле (49,0 мг, 1,22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. В нее добавляли 2,6-дифтор-бензонитрил (170,41 мг, 1,22 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили охлажденной во льду водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь 50% этилацетата/гексан, с получением 2-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-6-фторбензонитрила (151 мг, 39%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.70–7.58 (m, 3H), 7.22 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6.53 (d, J =

8,7 Гц, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

Стадия 2: Получение N-{2-циано-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]фенил}пропан-1-сульфонамида. В раствор амида пропан-1-сульфоновой кислоты (120,2 мг, 0,98 ммоль) в NMP (5 мл) в герметичной пробирке добавляли NaH (60%-ный в минеральном масле, 39,1 мг, 0,98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 40 минут. В нее добавляли 2-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-6-фторбензонитрил (151,0 мг, 0,49 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли 0,5M раствором NaOH. Водный слой промывали этилацетатом (2 x15 мл) и затем подкисляли до примерно pH 5 6 н. HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл), объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (20-95% ацетонитрила/вода, 20 мМ NH_4CO_3) с получением N-{2-циано-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]фенил}пропан-1-сульфонамида (100 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.80 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 1.01 (t, J = 7,4 Гц, 3H); МС (m/z) = 413,3 (M+H).

Пример 67



N-{2-Хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(3-фторпропансульфонил)-3-фторпропансульфонамидо]фенокси}-2-метил-6-нитробензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлор-6-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (500,0 мг, 1,26 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли триэтиламин (0,53 мл, 3,78 ммоль) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали 3-фторпропан-1-сульфонилхлоридом (505 мг, 3,15 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при температуре окружающей среды. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои промывали водой

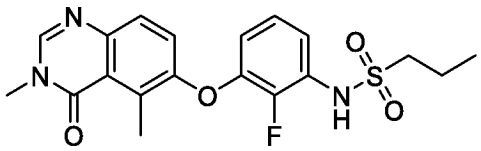
(2 x 50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетата в гексане) с получением *трет*-бутил-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(3-фторпропансульфонил)-3-фторпропансульфонамидо]-фенокси}-2-метил-6-нитробензоата в виде светло-желтого твердого вещества (600 мг, 73%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6.50 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4.64 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4.52 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3.89–3.71 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.50-2.26 (m, 4H), 1.65 (s, 9H).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(3-фторпропансульфонил)-3-фторпропансульфонамидо]фенокси}-2-метилбензоата. В раствор *трет*-бутил-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(3-фторпропансульфонил)-3-фторпропансульфонамидо]фенокси}-2-метил-6-нитробензоата (600 мг, 0,93 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и воды (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли хлорид аммония (250 мг, 4,6 ммоль) и порошок железа (520 мг, 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывали DCM (2 x 30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (2 x 100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 50 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-10% этилацетата в гексане) с получением *трет*-бутил-6-амино-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(3-фторпропансульфонил)-3-фторпропансульфонамидо]фенокси}-2-метилбензоата в виде коричневого липкого твердого вещества (300 мг, 53%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.82-9.70 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7.46-7.34 (m, 1H), 6.51 (t, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6.35 (t, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5.22-5.08 (m, 2H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.55-4.44 (m, 2H), 3.96–3.75 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.38–2.23 (m, 4H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).

Стадия 3: Получение N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}-3-фторпропан-1-сульфонамида. В раствор *трет*-бутил-6-амино-3-{2-хлор-6-фтор-3-[N-(3-фторпропансульфонил)-3-фторпропансульфонамидо]-фенокси}-2-метилбензоата (250 мг, 0,82 ммоль) в N-метилформамиде (4 мл) добавляли муравьиную кислоту (0,031 мл, 0,82 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 180°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x

80 мл). Органический слой промывали водой (2 x 50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетата в гексане) с последующим растиранием с диэтиловым эфиром с получением N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}-3-фторпропан-1-сульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (70 мг, 20%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.54–7.40 (m, 3H), 7.00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4.60 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4.49 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.22–2.04 (m, 2H); МС (ХИАД, m/z) = 458,1 (M+H).

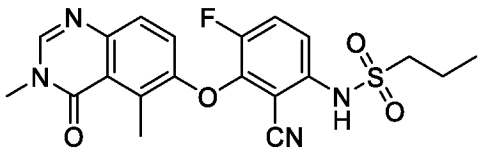
Пример 68



N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

Раствор N-(3-бром-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (1,2 г, 4,05 ммоль), 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (1,2 г, 6,07 ммоль), K_3PO_4 (2,58 г, 12,15 ммоль), пиколиновой кислоты (498 мг, 4,05 ммоль) и CuI (772 мг, 4,05 ммоль) в DMSO (12 мл) дегазировали в течение 15 минут путем продувания аргоном. Реакционную смесь закрывали и нагревали до 150°C в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои промывали водой (2 x 50 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой хроматографией (30-95% ацетонитрила/вода, 20 мМ NH_4HCO_3) с получением N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (66 мг, 4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.17 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7.09 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6.69 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.18–3.09 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.81–1.69 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7,5 Гц, 3H); МС (m/z) = 406,3 (M+H).

Пример 69



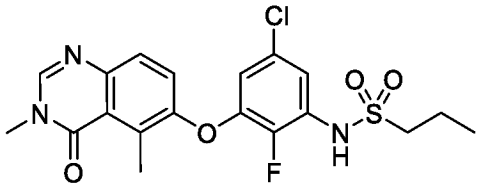
N-(2-Циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение 2-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,6-дифторбензонитрила. В перемешиваемый раствор 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (250 мг, 1,31 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли 60% NaH в минеральном масле (62 мг, 1,579 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Затем добавляли 2,3,6-трифторбензонитрил (206,69 мг, 1,31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 5°C, и реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл), разбавляли водой и экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Органические слои промывали водой (2 x 25 мл), рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% этилацетата в гексане) с получением 2-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,6-дифторбензонитрила в виде не совсем белого твердого вещества (300 мг, 77%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.95–7.83 (m, 1H), 7.54–7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

Стадия 2: Получение N-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. В перемешиваемый раствор пропан-1-сульфонамида (210 мг, 1,71 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли 60% NaH в минеральном масле (92 мг, 2,28 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Добавляли 2-(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,6-дифторбензонитрил (350 мг, 1,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до 5°C, и реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), разбавляли водой и экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Органические слои промывали водой (2 x 30 мл), рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (10-95% ацетонитрила/вода, 20 мМ NH_4HCO_3) с получением N-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-

3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 15%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81–7.75 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.80 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 1.01 (t, J = 7,4 Гц, 3H); МС (*m/z*) = 431,3 (M+H).

Пример 70



N-(5-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор 3-амино-5-хлор-2-фторфенола (61 мг, 0,38 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1888 мкл) добавляли карбонат цезия (308 мг, 0,94 ммоль) и *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоат (106 мг, 0,42 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота в течение 90 минут. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/гексан) и затем обращенно-фазовой хроматографией (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (90 мг, 60%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

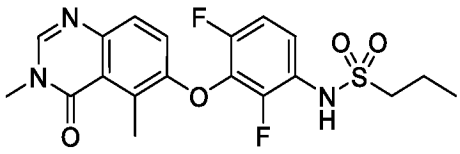
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-2-метилбензоата. Раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (47 мг, 0,12 ммоль), цинковой пыли (77 мг, 1,2 ммоль) и NH_4Cl (127 мг, 2,4 ммоль) в метаноле (592 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Раствор фильтровали через целит, целит промывали MeOH, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в

DCM и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-2-метилбензоата (20 мг, 46%). МС (ХИАД, *m/z*) = 367,1 (M+H).

Стадия 3: Получение 6-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Раствор *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-2-метилбензоата (20 мг, 0,055 ммоль) в N-метилформамиде (545 мкл, 0,055 ммоль) и муравьиной кислоте (2,8 мкл, 0,060 ммоль) нагревали до 180°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (3 x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/DCM) с получением 6-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (7,2 мг, 40%). МС (ХИАД, *m/z*) = 334,0, 336,0 (M+H).

Стадия 4: Получение N-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-(3-амино-5-хлор-2-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (7,2 мг, 0,02157 ммоль) в дихлорметане (215,7 мкл) при 0°C добавляли триэтиламин (9,021 мкл, 0,06472 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорид (5,342 мкл, 0,04746 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (3x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (107,9 мкл) и нагревали до 60°C с 2 M Na_2CO_3 (107,9 мкл, 0,02157 ммоль) в течение 1 часа. Раствор доводили до примерно pH 5 10%-ной лимонной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали DCM (3x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). Выделенный продукт растворяли в DCM и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением N-(5-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (4,5 мг, 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.08 (t, 3H).

Пример 71



N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор 3-амино-2,6-дифторфенола (271 мг, 1,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (9338 мкл) добавляли карбонат цезия (1521 мг, 4,67 ммоль) и *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоат (524 мг, 2,05 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота в течение 90 минут. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (681 мг, 96%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

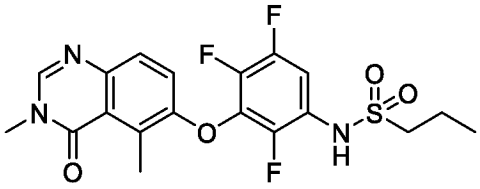
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-2-метилбензоата. Раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (681 мг, 1,79 ммоль) и 10% палладия на углероде (191 мг, 0,179 ммоль) в метаноле (11936 мкл, 1,79 ммоль) продували аргоном в течение 10 минут и затем перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 90 минут. Палладий удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-2-метилбензоата (529 мг, 84%). МС (ХИАД, *m/z*) = 351,1 (M+H).

Стадия 3: Получение 6-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Раствор *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2-фтор-6-метилфенокси)-2-метилбензоата (150 мг, 0,433 ммоль) в N-метилформамиде (4330 мкл, 0,433 ммоль) нагревали до 180°C в течение 3 часов. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Органическую фазу концентрировали и нагревали до 90°C в растворе из 3 мл диоксана и 3 мл 6 M NaOH в течение 16 часов. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды и доводили до примерно pH 5 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (3x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали

хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/DCM) с получением 6-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (79 мг, 58%). МС (ХИАД, *m/z*) = 318,1 (M+H).

Стадия 4: Получение N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-(3-амино-2,6-дифторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (76 мг, 0,2395 ммоль) в дихлорметане (2395 мкл) добавляли триэтиламин (100,2 мкл, 0,7186 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорид (59,31 мкл, 0,5270 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (3x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл MeCN и 1 мл 2 M Na_2CO_3 и нагревали до 80°C в течение 30 минут. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды и доводили до примерно pH 5 10%-ной лимонной кислотой. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc/DCM) с получением N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (55 мг, 54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.48 (br-s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.05 (t, 3H). МС (ХИАД, *m/z*) = 424,1 (M+H).

Пример 72



N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2,5,6-трифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор 3-амино-2,5,6-трифторфенола (1,0 г, 6,1 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (2,54 г, 18,4 ммоль) и раствор *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата (1,87 г, 7,36 ммоль) в DMF (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали

хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2,5,6-трифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата в виде коричневого твердого вещества (1,0 г, 41%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.05 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6.80-6.68 (m, 1H), 5.66 (s-br, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

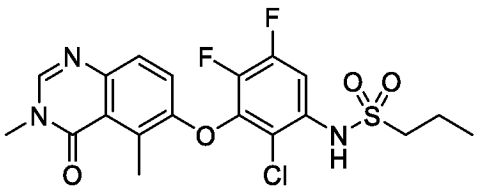
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-(2-метил-6-нитро-3-(2,3,6-трифтор-5-(N-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)фенокси)бензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2,5,6-трифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (1,0 г, 2,5 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1,0 мл, 7,5 ммоль) и пропан-сульфонилхлорид (0,75 мл, 6,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили холодной водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-(2-метил-6-нитро-3-(2,3,6-трифтор-5-(N-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)фенокси)бензоата в виде коричневого полутвердого вещества (1,0 г, 65%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.15-8.04 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 3.6, 9,7 Гц, 1H), 3.78–3.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.92-1.67 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.05-0.95 (m, 6H).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-6-амино-2-метил-3-(2,3,6-трифтор-5-(N-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо) фенокси)бензоата. В раствор *трет*-бутил-2-метил-6-нитро-3-(2,3,6-трифтор-5-(N-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)-фенокси)бензоата (1,0 г, 1,63 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10% Pd на углероде (влажность носителя 50%) (500 мг, загрузка 50%), и смесь продували аргоном в течение 10 минут. Реакционную смесь помещали в атмосферу H_2 из баллона и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 суток. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-6-амино-2-метил-3-(2,3,6-трифтор-5-(N-(пропилсульфонил)-пропилсульфонамидо)фенокси)бензоата в виде коричневой клейкой жидкости (300 мг, 31%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.94-7.83 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5.27 (s-br, 2H), 3.75–3.55 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.00 (t, J = 7,4 Гц, 6H); МС (m/z) = 581,2 (M+H).

Стадия 4: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *трет*-бутил-6-амино-

2-метил-3-(2,3,6-трифтор-5-(N-(пропилсульфонил)пропилсульфонамидо)фенокси)-бензоата (400 мг, 0,086 ммоль) в *N*-метилформамиде (2 мл) добавляли муравьиную кислоту (0,5 мл). Реакционную пробирку продували аргоном в течение 10 минут, затем закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 180°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (30-100% ACN/вода с 10 мМ бикарбоната аммония) с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (99 мг, 32%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.02 (s-br, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.50–7.36 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.70 (q, *J* = 7,6 Гц, 2H), 0.99–0.89 (m, 3H); МС (*m/z*) = 442,4 (M+H).

Пример 73



N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор 3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенола (550 мг, 3,07 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляли K_2CO_3 (848,00 мг, 6,15 ммоль), затем *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоат (783 мг, 3,07 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов в закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (4 x 50 мл) и рассолом (2 x 25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлор-5,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (450 мг, 35%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6.90 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.4, 12,9 Гц, 1H), 5.88 (s-br, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.58 (s, 9H); МС (*m/z*) = 412,5 (M-H).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(2-хлор-5,6-дифтор-3-пропилсульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(3-

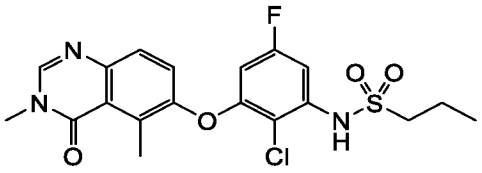
амино-2-хлор-5,6-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (500 мг, 1,21 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2,40 мл, 18,12 ммоль), затем добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (0,80 мл, 8,45 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-3-(2-хлор-5,6-дифтор-3-пропилсульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата в виде светло-желтого твердого вещества (600 мг, 95%). МС (*m/z*) = 518,7 [M-H].

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-(2-хлор-5,6-дифтор-3-(пропилсульфонамидо)фенокси)-2-(метил)бензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(2-хлор-5,6-дифтор-3-пропилсульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата (300 мг, 0,57 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и воды (5 мл) добавляли хлорид аммония (153,00 мг, 2,89 ммоль), затем Fe-порошок (224,00 мг, 8,67 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, целит промывали DCM (2 x 50 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2 x 100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-6-амино-3-(2-хлор-5,6-дифтор-3-(пропилсульфонамидо)фенокси)-2-(метил)бензоата в виде белого твердого вещества (200 мг, 72%). МС (*m/z*) = 488,9 [M-H].

Стадия 4: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *трет*-бутил-6-амино-3-(2-хлор-5,6-дифтор-3-(пропилсульфонамидо)фенокси)-2-(метил)бензоата (300 мг, 0,61 ммоль) в N-метилформамиде (3,0 мл) добавляли муравьиную кислоту (каталитическое количество), и реакционную смесь нагревали до 180°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50%

EtOAc/гексан) с последующим растиранием с диэтиловым эфиром с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (70 мг, 25%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.85 (s-br, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.5, 11,7 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.22–3.17 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.75 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 0.97 (t, J = 7,4 Гц, 3H); МС (m/z) = 458,4, 460,3 [M+H].

Пример 74



N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамид

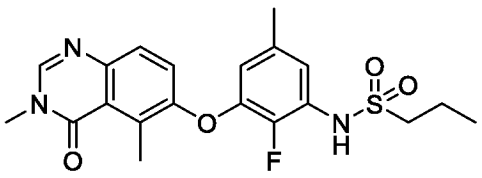
Стадия 1: Получение 6-(3-амино-2-хлор-5-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. В перемешиваемый раствор 6-гидрокси-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (1,0 г, 5,25 ммоль), 3-бром-2-хлор-5-фторанилина (1,77 г, 7,88 ммоль) и трифосфата калия (3,3 г, 15,77 ммоль) в DMSO (10 мл) в герметичной пробирке добавляли пиколиновую кислоту (65 мг, 0,52 ммоль) и CuI (301 мг, 1,57 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут, закрывали и нагревали при 140°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита, и целит промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на модифицированном амином диоксиде кремния (50% EtOAc/гексан) с получением 6-(3-амино-2-хлор-5-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (170 мг, 10%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.35 (dd, J = 2.9, 10,9 Гц, 1H), 5.91 (s-br, 2H), 5.67 (dd, J = 2.8, 9,9 Гц, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); МС (m/z) = 334,1 (M+H).

Стадия 2: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-(3-амино-2-хлор-5-фторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (170 мг, 0,51 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,24 ммоль), затем пропан-1-сульфонилхлорид (0,21 мл, 1,87 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при

температуре окружающей среды в течение 6 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 25 мл) и рассолом (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на модифицированном амином диоксиде кремния (50% EtOAc/гексан) с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (116 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 2.9, 8,5 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 2.9, 9,5 Гц, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.94-1.74 (m, 4H), 1.04 (t, J = 7,4 Гц, 6H); МС (*m/z*) = 546,2 (M+H).

Стадия 3: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамида. В перемешиваемый раствор N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (**7**) (116 мг, 0,212 ммоль) в смеси ацетонитрила (12 мл) и воды (4 мл) добавляли бикарбонат натрия (139 мг, 1,66 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (20-100% ACN/вода с 10 мМ бикарбоната аммония) с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторфенил)пропан-1-сульфонамида (14 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.78 (s-br, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.10 (dd, J = 2.9, 10,2 Гц, 1H), 6.49-6.41 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.23 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.76 (p, J = 7,5 Гц, 2H), 0.99 (t, J = 7,4 Гц, 3H); МС (*m/z*) = 440,3, 442,3 (M+H).

Пример 75



N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фтор-5-метилфенил)пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор 3-амино-2-фтор-5-метилфенола (1,2 г, неочищенный) в DMF (7 мл) добавляли K_2CO_3 (4,69 г, 34 ммоль), затем добавляли раствор *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата (2,6 г, 10,21 ммоль) в DMF (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-2-метил-6-нитробензоата в виде коричневого полутвердого вещества (1,5 г, 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J = 8 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 12 Гц, 1H), 6.50 (d, J = 4 Гц, 1H), 6.23 (d, J = 4 Гц, 1H), 5.37(s-br, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-2-метилбензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (1,5 г, 4,29 ммоль) в смеси метанол-вода (1:1; 60 мл) при температуре окружающей среды добавляли хлорид аммония (1,13 г, 21,49 ммоль) и Fe-порошок (2,39 г, 42,98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, целит промывали дихлорметаном, и фильтрат концентрировали. Остаток экстрагировали дихлорметаном (3x50 мл), и объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-2-метилбензоата в виде белого твердого вещества (800 мг, 54%). ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6.69-6.83 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.21 (d, J = 4 Гц, 1H), 5.60 (J = 8 Гц, 1H), 5.35 (s-br, 1H), 5.13 (s-br, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.54 (s, 9H); МС (m/z) = 347,3 (M+H).

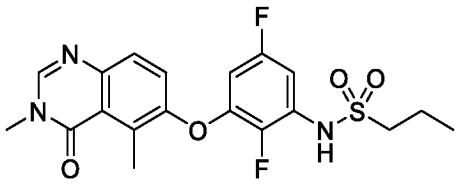
Стадия 3: Получение 6-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Раствор *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-2-метилбензоата (800 мг, 2,31 ммоль) в *N*-метилформамиде (2 мл) перемешивали при 180°C в закрытой пробирке в атмосфере аргона в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 6-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (500 мг), который

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z) = 314,2 (M+H).

Стадия 4: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фтор-5-метилфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-(3-амино-2-фтор-5-метилфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (500 мг, неочищенный) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,67 мл, 4,79 ммоль) и 1-пропансульфонилхлорид (0,47 мл, 3,99 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фтор-5-метилфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (900 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z) = 526,2 (M+H).

Стадия 5: Получение *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фтор-5-метилфенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фтор-5-метилфенил)-*N*-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида (900 мг, неочищенный) в смеси 1:1 ацетонитрил/вода (40 мл) добавляли карбонат натрия (1,26 г, 12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и pH доводили до примерно 7 10%-ным водным раствором лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (30-95% ACN/вода с 20 мМ бикарбоната аммония) с получением *N*-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фтор-5-метилфенил)пропан-1-сульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (70 мг, 10%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.71 (s-br, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7.36 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6.96 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 6.50 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H) 2.73 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС (m/z) = 420,2 (M+H).

Пример 76



N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-пропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор 3-амино-2,5-дифторфенола (0,100 г, 0,689 ммоль) и *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата (0,193 г, 0,758 ммоль) в DMF (2,76 мл) добавляли карбонат цезия (0,561 г, 1,72 ммоль), и смесь нагревали до 100°C при перемешивании в течение 2 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc (3x), и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата в виде желтого твердого вещества (0,254 г, 96%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.39 (ddd, J = 9.4, 6.3, 2,7 Гц, 1H), 6.17 (ddd, J = 8.6, 5.5, 2,7 Гц, 1H), 3.99 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-2-метилбензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (0,246 г, 0,647 ммоль) в EtOAc (3,23 мл) и MeOH (3,23 мл) добавляли палладий (0,0688 г, 0,0323 ммоль, Pd/C, 10% масс., типа Degussa). Систему продували газом H_2 и затем перемешивали в атмосфере H_2 (давление баллона) в течение 3 часов. Смесь фильтровали через найлоновый фильтр, и твердое вещество промывали дополнительно MeOH и EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-2-метилбензоата (0,230 г, 99%) в виде густого желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.87 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6.53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6.13 (ddd, J = 9.4, 6.3, 3,1 Гц, 1H), 5.73 (ddd, J = 9.7, 6.3, 2,7 Гц, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

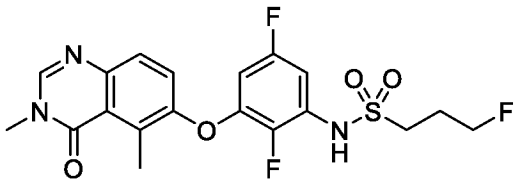
Стадия 3: Получение 6-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Смесь *трет*-бутил-6-амино-3-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-2-метилбензоата (0,227 г, 0,648 ммоль) и метилформамида (1,89 мл, 32,4 ммоль) нагревали до 150°C при перемешивании в течение 22 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли водой (15 мл), что дало молочно-коричневую

суспензию. Смесь разбавляли 5 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и затем экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (20-50% EtOAc/DCM) с получением 6-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (0,138 г, 67%) в виде твердого вещества кремового цвета. МС (ХИАД, *m/z*) = 318,1 (M+H).

Стадия 4: Получение N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида. В сосуд добавляли 6-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (0,040 г, 0,1261 ммоль) и CH_2Cl_2 (1,26 мл), и суспензию охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (0,053 мл, 0,378 ммоль), затем добавляли 1-пропансульфонилхлорид (0,031 мл, 0,277 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида в виде бежевой пены, и его использовали на стадии 5 без очистки. МС (ХИАД, *m/z*) = 530,1 (M+H).

Стадия 5: Получение N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида. В сосуд, содержащий N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамид (0,067 г, 0,13 ммоль), добавляли CH_3CN (0,63 мл), затем 2M Na_2CO_3 (0,63 мл, 1,3 ммоль). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 3 часов и затем нагревали до 50°C при перемешивании в течение еще 3 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой, и pH доводили до примерно 5 твердой лимонной кислотой (0,24 г, 1,3 ммоль). Смесь экстрагировали EtOAc (3x), и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (10-30% EtOAc/DCM) с получением N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (0,043 г, 78%) в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 424,1 (M+H).

Пример 77

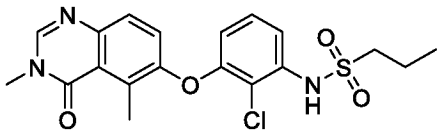


N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида. В сосуд добавляли 6-(3-амино-2,5-дифторфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-он (0,040 г, 0,126 ммоль) и CH_2Cl_2 (1,26 мл), и суспензию охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (0,053 мл, 0,378 ммоль), затем добавляли 3-фторпропан-1-сульфонилхлорид (0,035 мл, 0,277 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамида в виде бежевой пены, и его напрямую использовали на стадии 2. МС (ХИАД, *m/z*) = 566,1 (M+H).

Стадия 2: Получение N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. В сосуд, содержащий неочищенный N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропан-1-сульфонамид (0,071 г, 0,126 ммоль), добавляли CH_3CN (0,628 мл), затем 2M Na_2CO_3 (0,628 мл, 1,26 ммоль). Смесь нагревали до 50°C при перемешивании в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой, и pH доводили до примерно 5 твердой лимонной кислотой (0,241 г, 1,26 ммоль). Смесь экстрагировали EtOAc (3x), и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (10-30% EtOAc/DCM) с получением N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,046 г, 82%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ХИАД, *m/z*) = 442,1 (M+H).

Пример 78



N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-пропан-1-сульфонамид

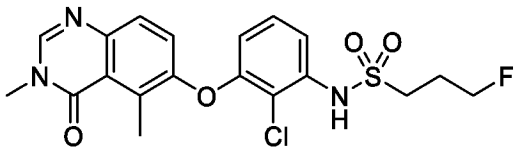
Стадия 1: Получение 6-(3-амино-2-хлорфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она. Раствор 6-бром-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (300,0 мг, 1,18 ммоль), 3-амино-2-хлорфенола (339,1 мг, 2,37 ммоль), трикалийфосфата (1,0 г, 4,74 ммоль), пиколиновой кислоты (43,76 мг, 0,36 ммоль) и CuI (112,6 мг, 0,59 ммоль) в DMSO (6 мл) продували Ar в течение пяти минут. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 130°C в течение 48 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60% этилацетата в гексане) с получением 6-(3-амино-2-хлорфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она в виде светло-коричневого твердого вещества (260 мг, 69%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.92 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); МС (m/z) = 316,0 (M+H).

Стадия 2: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида и N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор 6-(3-амино-2-хлорфенокси)-3,5-диметилхиназолин-4(3H)-она (200 мг, 0,64 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли триэтиламин (1,26 мл, 9,52 ммоль), затем добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (0,42 мл, 4,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40% этилацетата в гексане) с получением смеси N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида и N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-

дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пропан-1-сульфонамида в виде палево-белого твердого вещества (200 мг). МС (*m/z*) = 528,2, 422,4 (M+H).

Стадия 3: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пропан-1-сульфонамида. В раствор N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-N-(пропилсульфонил)пропан-1-сульфонамида и N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пропан-1-сульфонамида (240 мг) в MeOH добавляли гидроксид натрия (36,43 мг, 0,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), и объединенные органические слои промывали водой (2 x 25 мл) и рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (80% этилацетата в гексане) с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пропан-1-сульфонамида в виде белого твердого вещества (70,0 мг, 36%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 6.65-6.57 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.78 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 0.99 (t, J = 7,4 Гц, 3H); МС (*m/z*) = 422,4 (M+H).

Пример 79



N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлорфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В перемешиваемый раствор 3-амино-2-хлорфенола (500 мг, 3,84 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат цезия (2,84 г, 8,74 ммоль) и *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоат (934 мг, 3,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь вливали в ледяную холодную воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10% этилацетата в гексане, с

получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлорфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (800 мг, 60%) в виде желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7.08 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6.71-6.60 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

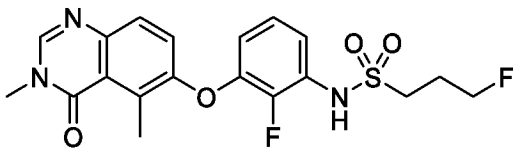
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(2-хлор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2-хлорфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (300 мг, 0,794 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,330 мл, 2,38 ммоль) и 3-фторпропансульфонилхлорид (0,317 мг, 1,98 ммоль) последовательно. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 5% этилацетат в гексане, с получением *трет*-бутил-3-(2-хлор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)-сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата (400 мг, 80%) в виде коричневой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4.64 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4.53 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3.91-3.73 (m, 4H), 2.44-2.26 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-(2-хлор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метилбензоата. В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(2-хлор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)-сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата (1,0 г, 1,59 ммоль) в смеси метанол/вода (2:1) при температуре окружающей среды добавляли хлорид аммония (426 мг, 7,97 ммоль) и порошок железа (890 мг, 15,94 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, целит промывали DCM, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10% этилацетат в гексане, с получением *трет*-бутил-6-амино-3-(2-хлор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-

метилбензоата (650 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7.08 (dd, *J* = 1.5, 7,9 Гц, 1H), 6.86 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6.74 (dd, *J* = 1.5, 8,3 Гц, 1H), 6.55 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4.53 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3.93–3.75 (m, 4H), 2.46–2.28 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).

Стадия 4: Получение N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Смесь *трет*-бутил-6-амино-3-(2-хлор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метилбензоата (350 мг, 0,60 ммоль), N-метилформамида (1 мл) и муравьиной кислоты (0,5 мл) нагревали до 180°C в закрытой пробирке в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 25 мл) и рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 50% этилацетат в гексане, с получением N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (60 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7.36 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 6.67-6.59 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4.50 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H); МС (*m/z*) = 440,3 (M+H).

Пример 80



N-(3-((3,5-Диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-2-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В перемешиваемый раствор 3-амино-2-фторфенола (1 г, 6,21 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (3,26 г, 23,62 ммоль) и раствор *трет*-бутил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата (2,4 г, 7,45 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с

получением *трет*-бутил-3-(3-амино-2-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (2,5 г, 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.99–6.90 (m, 1H), 6.84 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.76–6.67 (m, 1H), 6.47–6.37 (m, 1H), 5.47 (s-br, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.58 (s, 9H); МС (ХИАД, *m/z*) = 361,3 (M-H).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(2-фтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)-сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(3-амино-2-фторфенокси)-2-метил-6-нитробензоата (2,5 г, 6,86 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (3,4 мл, 23,9 ммоль), затем добавляли 3-фторпропансульфонилхлорид (2,74 г, 17,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-3-(2-фтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата (2,2 г, 52%) в виде коричневого полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7.72–7.57 (m, 2H), 7.45 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4.62 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4.50 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3.91-3.72 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29-2.05 (m, 4H), 1.58 (s, 9H).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-6-амино-3-(2-фтор-3-((3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-метилбензоата. В раствор *трет*-бутил-3-(2-фтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)-сульфонамидо)фенокси)-2-метил-6-нитробензоата (1,0 г, 1,63 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность примерно 50%) (500,0 мг, 50% масс./масс.), и реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при температуре окружающей среды в течение 12 часов, фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением *трет*-бутил-6-амино-3-(2-фтор-3-((3-фтор-*N*-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)-фенокси)-2-метилбензоата (700 мг, 73%) в виде бесцветной смолистой жидкости. МС (ХИАД, *m/z*) = 581,3 (M+H).

Стадия 4: Получение N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Раствор *трет*-бутил-6-амино-3-(2-фтор-3-((3-фтор-N-((3-фторпропил)сульфонил)пропил)сульфонамидо)фенокси)-2-

метилбензоата (400 мг, 0,689 ммоль), N-метилформамида (2 мл) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревали при 180°C в закрытой пробирке в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 25 мл) и рассолом (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (20-95% MeCN/вода, 20 мМ бикарбоната аммония) с получением N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (155 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7.11 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6.71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4.61 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4.49 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.21-2.03 (m, 2H). МС (m/z) = 424,4 (M+H).

Пример 81

Способы получения безводной Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

Способ 1A: Форму C N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида растворяли в смеси 20% вода/EtOH (12 об.) и нагревали до температуры дефлегмации. Раствор медленно по каплям переносили в воду (10 об.). Суспензию перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали и сушили с получением безводной Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Скан ДРЛП показан на ФИГ. 1, и отнесения пиков показаны в Таблице 3. Репрезентативная термограмма ДСК показана на ФИГ. 2.

Способ 2A: Форму C N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида переносили в EtOH (44 об.) и нагревали до 78°C до достижения полного растворения. Быстро добавляли воду (73 об.), и суспензию охлаждали до 22°C и выдерживали при 5°C в течение 15 ч. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением безводной Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 3A: Аморфный N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид получали путем растворения безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в 1,4-диоксане и затем

лиофилизации и повторения этого процесса до тех пор, пока вещество не было признано полностью аморфным по результатам ДРЛП (ФИГ. 17). К аморфному N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамиду (20 мг) добавляли 2 капли перенасыщенного раствора THF и шарики для шаровой мельницы 2 x 2,8 мм. Образец загружали в шаровую мельницу и встряхивали с интервалами 3 x 60 секунд с 10-секундной паузой между каждым интервалом. Выделенное влажное твердое вещество сушили с получением безводной Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 4A: Форму F N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида сушили в вакуумном шкафу течение 12 ч при 40°C с получением безводной Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 5A: Насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в 1,4-диоксане выдерживали при 2-8°C в течение 72 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением безводной Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Пример 82

Способы получения безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

Способ 1B: В этой методике S = коэффициент масштабирования (г/г). N-(2-Хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид (либо в аморфной форме, либо в виде Формы A или Формы C) растворяли в этаноле (9,4 S) и деионизированной воде (3,0 S) при 65-75°C. Раствор окончательно фильтровали при 65-75°C. Реактор вымывали горячим (65-75°C) раствором этанола (1,3 S) и воды (0,4 S). В фильтрованный раствор добавляли воду (5,6 S) при 65-75°C в течение 30-120 минут, и температуру снижали до 60-65°C. В раствор вносили затравку Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида (0,001 S), и температуру снижали до 20-25°C в течение 4-8 ч. Суспензию выдерживали 10-24 ч при 20-25°C. Твердое вещество выделяли центрифугированием, промывали смесью холодного этанола (0,7 S) и деионизированной воды (0,9 S), чистой деионизированной водой (2,5 S) и сушили при 28-32°C в течение минимум 16 ч с получением безводной Формы B N-(2-

хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Скан ДРЛП показан на ФИГ. 4, и отнесения пиков показаны в Таблице 4. Репрезентативная термограмма ДСК показана на ФИГ. 5, и она имеет максимальную температуру плавления примерно 151,39°C. ФИГ. 6 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии и скана термогравиметрического анализа безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.
Анализ методом ТГ/ДСК выявил небольшую потерю массы 0,2% масс. во время эндотермического события, наблюдаемого на кривой ДСК, которое имело начало при 148°C и пик при 152°C, который был точкой плавления безводной Формы B. Потеря массы была, по всей вероятности, обусловлена движением образца во время плавления. Никаких потерь массы или событий не наблюдалось до начала разложения вещества при приблизительно 250°C.

Способ 2B: К аморфному N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамиду (20 мг; получен, как описано в Примере 81, Способ 3A) добавляли 2 капли перенасыщенного раствора 2-этоксиэтанола, хлороформа, 2-пропанола, этанола, смеси этанол/вода, этилацетата, гептана, изопропилацетата, метанола, 2-метил-THF, метилизобутилкетона или трифторэтанола и шарики для шаровой мельницы 2 x 2,8 мм. Образцы загружали в шаровую мельницу и встряхивали с интервалами 3 x 60 секунд с 10-секундной паузой между каждым интервалом, и полученное твердое вещество выделяли с получением безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 3B: Форму D N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида сушили в вакуумном шкафу течение 12 ч при 40°C с получением безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 4B: Насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в трифторэтаноле выдерживали при 2-8°C в течение 72 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 5B: Насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-

3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в трифторэтаноле выдерживали при -10°C в течение 72 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 6B: Насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в 2-этоксиэтаноле, уксусной кислоте, ацетоне, анизоле, бензиловом спирте, хлороформе, дихлорметане, 2-пропаноле, этаноле, смеси этанол/вода, этилацетате, гептане, изопропилацетате, метаноле, 2-метил-THF, метилизобутилкетоне, *трет*-бутил-метиловом эфире, трифторэтаноле или воде нагревали от 20°C до 40°C циклами по 4 часа на протяжении 48 часов при перемешивании. Твердое вещество выделяли и сушили с получением безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 7B: Насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в 2-этоксиэтаноле, N,N'-диметилформамиде, N,N'-диметилацетамиде или трифторэтаноле переносили в виалы вместимостью 2 мл. Затем виалы оставляли незакрытыми, давая возможность растворителю испариться при температуре окружающей среды. Полученное твердое вещество выделяли с получением безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 8B: *трет*-Бутил-метиловый эфир добавляли по каплям при перемешивании в насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в N,N'-диметилформамиде. Суспензию затем оставляли открытой для выпаривания при температуре окружающей среды. Полученное твердое вещество выделяли с получением безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 9B: *трет*-Бутил-метиловый эфир добавляли по каплям при перемешивании в насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в N,N'-диметилацетамиде. Суспензию затем оставляли открытой для выпаривания при температуре окружающей среды. Полученное твердое вещество выделяли с получением

безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Способ 10B: Воду добавляли по каплям при перемешивании в насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в ацетоне. Суспензию затем оставляли открытой для выпаривания при температуре окружающей среды. Полученное твердое вещество выделяли с получением безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Пример 83

Способы получения моно-анизольного сольвата Формы C N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

К аморфному N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамиду (20 мг; получен, как описано в Примере 81, Способ 3A) добавляли 2 капли перенасыщенного раствора анизола шарики для шаровой мельницы и 2 x 2,8 мм. Образцы загружали в шаровую мельницу и встряхивали с интервалами 3 x 60 секунд с 10-секундной паузой между каждым интервалом, и полученное твердое вещество выделяли с получением Формы C моно-анизольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Скан ДРЛП показан на ФИГ. 7, и отнесения пиков показаны в Таблице 5. ФИГ. 8 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и скана термогравиметрического (ТГ) анализа Формы C моно-анизольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Анализ методом ТГ/ДСК показал потерю массы 18,4% от 92°C до 122°C. Это равнялось 0,95 эквив. анизола. Из-за малых количеств вещества, доступного для анализа (0,2 мг), и времени под воздействием окружающих условий до анализа количество анизола, показанное на термограмме, может быть не точно представлено, но представляется, что эта информация подтверждает, что Форма C представляла собой моно-анизольный сольват. После сушки Форма C моно-анизольного сольвата превращалась в слабокристаллическую Форму B.

Пример 84

Способы получения Формы D геми-дихлорметанового сольвата N-(2-хлор-3-

((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

Способ 1D: К аморфному N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамиду (20 мг; получен, как описано в Примере 81, Способ 3A) добавляли 2 капли перенасыщенного раствора дихлорметана и шарики для шаровой мельницы2 x 2,8 мм. Образцы загружали в шаровую мельницу и встряхивали с интервалами 3 x 60 секунд с 10-секундной паузой между каждым интервалом, и полученное твердое вещество выделяли с получением Формы D геми-дихлорметанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Скан ДРЛП показан на ФИГ. 9, и отнесения пиков показаны в Таблице 6. ФИГ. 10 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии и скана термогравиметрического анализа Формы геми-дихлорметанового сольвата D N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Термогравиметрический анализ (ТГА) Формы D показал потерю массы 10,2% между 61°C и 88°C. Это было эквивалентно 0,61 эквив. дихлорметана. Дифференциальный термический анализ показал небольшое эндотермическое событие с началом при 147°C и пиком при 150°C. За ним следовало еще одно небольшое эндотермическое событие с началом при 164°C и пиком при 165°C. Это согласовывалось с Формой A (начало при 162°C и пик при 165°C). После сушки Форма D, геми-дихлорметановый сольват, превращалась в кристаллическую Форму B.

Способ 2D: Аморфный N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид растворяли в дихлорметане. Раствор концентрировали, и твердое вещество выделяли с получением Формы D геми-дихлорметанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Пример 85

Способы получения моно-толуольного сольвата Формы E N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида

Способ 1E: К аморфному N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамиду (20 мг; получен, как описано в Примере 81, Способ 3A) добавляли 2 капли перенасыщенного толуольного раствора N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-

ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида и шарики для шаровой мельницы 2 x 2,8 мм. Образец загружали в шаровую мельницу и встряхивали с интервалами 3 x 60 секунд с 10-секундной паузой между каждым интервалом, и полученное твердое вещество выделяли с получением Формы E моно-толуольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Скан ДРЛП показан на ФИГ. 11, и отнесения пиков показаны в Таблице 7. ФИГ. 12 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии и скана термогравиметрического анализа Формы E N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Термогравиметрический анализ (ТГА) показал потерю массы 17,1% между 87 и 128°C. Это было эквивалентно 1,02 эквив. толуола. Во время этой потери массы наблюдалось изменение исходного уровня. Событие наблюдалось с началом при 93°C и пиком при 103°C. После этого эндотермическое событие наблюдалось с началом при 164°C и пиком при 165°C. Это согласовывалось с Формой A (начало при 162°C и пик при 165°C).

Способ 2E: Насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в толуоле нагревали от 20°C до 40°C циклами по 4 часа на протяжении 48 часов при перемешивании. Полученное твердое вещество выделяли с получением Формы E моно-толуольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

Пример 86

Способы получения 1,4-диоксанового сольвата Формы F N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид

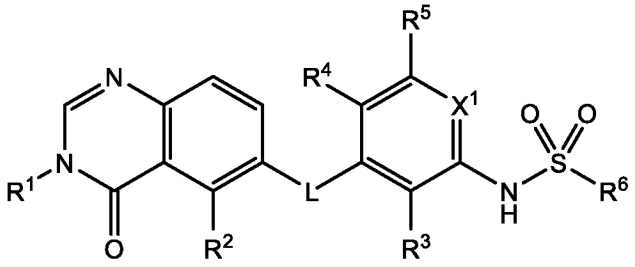
Способ 1F: Насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в 1,4-диоксане выдерживали при 2-8°C в течение 72 часов. Полученное твердое вещество фильтровали с получением 1,4-диоксанового сольвата Формы F N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Скан ДРЛП показан на ФИГ. 13, и отнесения пиков показаны в Таблице 8. ФИГ. 14 представляет собой наложение скана дифференциальной сканирующей калориметрии и скана термогравиметрического анализа 1,4-диоксанового сольвата Формы F N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-

фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида. Анализ методом ТГ/ДСК Формы F показал потерю массы 23,7% от 49 до 89°C, которая равнялась 1,6 эквивалентам 1,4-диоксана. Представляется, что эта потеря массы означает десольватацию Формы F 1,4-диоксанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида до Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, так как эндотермическое событие плавления формы Формы A наблюдалось на кривой ДСК с началом при 161°C и пиком при 164°C.

Способ 2F: Насыщенный раствор аморфного N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида в 1,4-диоксане хранили при -10°C в течение 72 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением Формы F 1,4-диоксанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и полиморфы, где:

L представляет собой O, NH или S;

X^1 представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

R^2 представляет собой метил, -CD_3 или HC≡C-;

R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl, метил;

R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, $hetAr^2$, Ar^2 или R^aR^bN-;

Cyc^1 представляет собой 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 заместителями,

независимо выбранными из галогена и C1-C6алкила; и

R^a и R^b независимо представляют собой C1-C3алкил, или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное фтором.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где X^1 представляет собой CH.

3. Соединение по любому из пп. 1-2, его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, hetAr^2 или Ar^2.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где R^1 представляет собой C1-C6алкил.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где R^1 представляет собой C1-C6фторалкил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где L представляет собой NH.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где L представляет собой O.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где R^2 представляет собой метил.

9. Соединение по п. 1, выбранное из:

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

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

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,4,5-трифторфенил)-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)-4,5-дифторфенил)-3-фторпропан-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-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида,

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

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

N-(2,4-дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(3,5-дихлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)пиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида,

N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида,

N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида,

N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

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

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

(R)-*N*-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-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-4-фтор-3-((5-метил-3-(метил-d3)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-

ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида,

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

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

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

N-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

метилфенил)пропан-1-сульфонамида,

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

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

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

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

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-2-фтор-5-метилфенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-1-циклопропилметансульфонамида,

N-(2,5-дихлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида,

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

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

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

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

N-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида,

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

N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}пропан-1-сульфонамида,

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)пиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида,

N-(2-хлор-4-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидрохиназолин-6-

ил)амино)фенил)пропан-1-сульфонамида,

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

N-(2-хлор-3-((5-этинил-3-метил-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)бутан-2-сульфонамида,

N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида,

N-(3-хлор-4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамида,

N-(4-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тио)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида,

N-{2-циано-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]фенил}пропан-1-сульфонамида,

N-{2-хлор-3-[(3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси]-4-фторфенил}-3-фторпропан-1-сульфонамида,

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

N-(2-циано-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4-фторфенил)пропан-1-сульфонамида,

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

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,4,5-трифторфенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-4,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида,

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

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фтор-5-

метилфенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)пропан-1-сульфонамида,

N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)фенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида и

N-(3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)окси)-2-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, и

их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, и

безводной Формы A N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

безводной Формы B N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

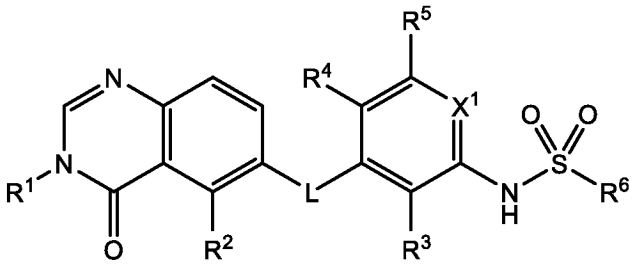
Формы C моно-анизольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

Формы D геми-дихлорметанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида,

Формы E моно-толуольного сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида, и

Формы F 1,4-диоксанового сольвата N-(2-хлор-3-((3,5-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)амино)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамида.

10. Соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где:

L представляет собой NH, O или S;

X^1 представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, Ar^1, Ar^1CH_2- или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl или метил;

R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, Ar^2 или R^aR^bN-;

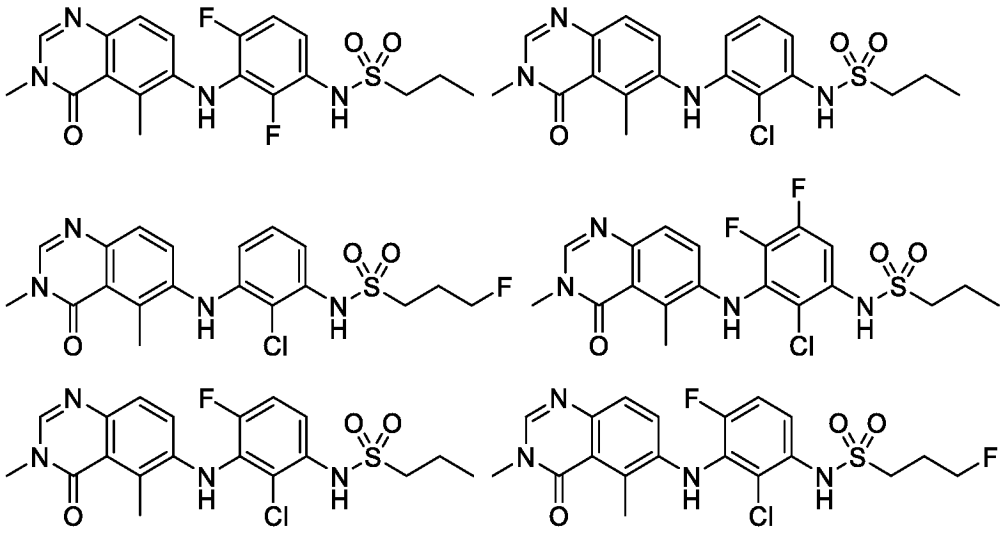
Cyc^1 представляет собой 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

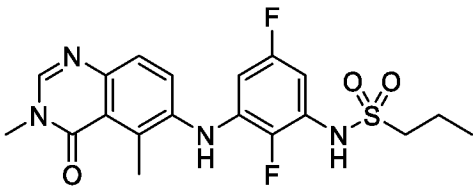
Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила; и

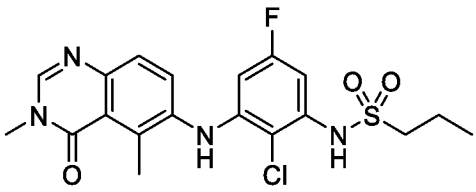
R^a и R^b независимо представляют собой C1-C6алкил, или

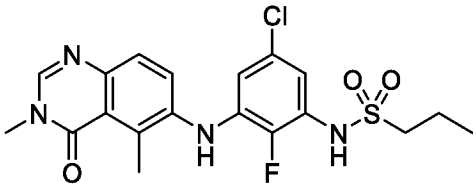
R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное фтором.

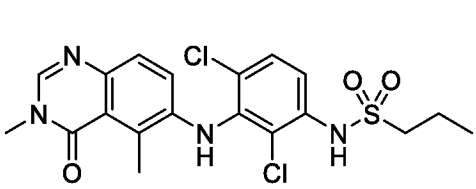
11. Соединение по п. 10, выбранное из:

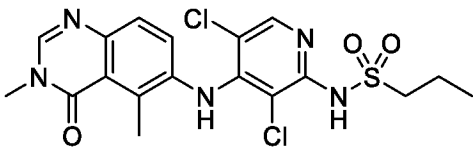


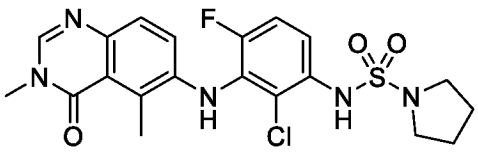


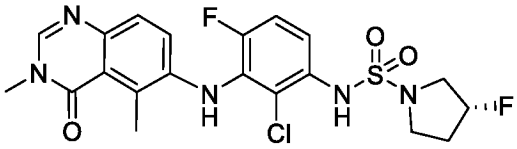


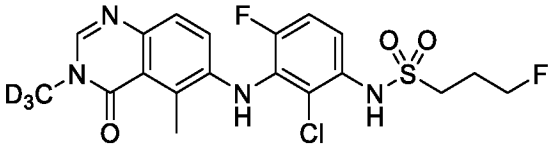


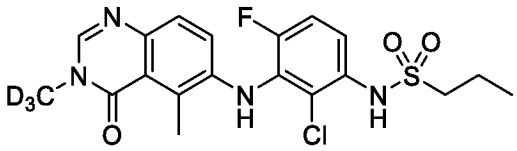


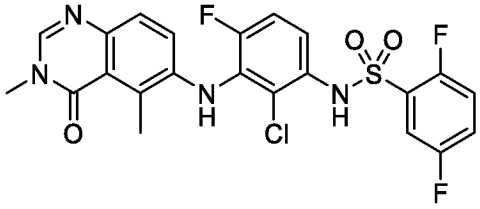


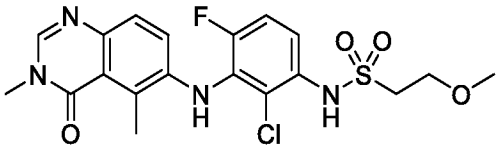


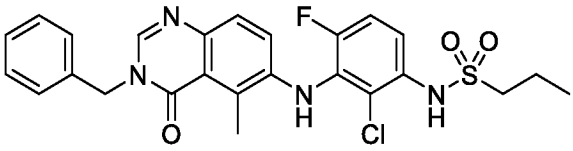


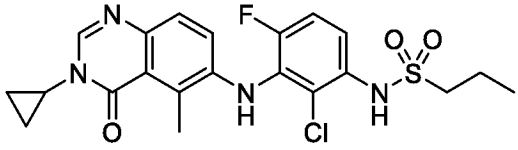


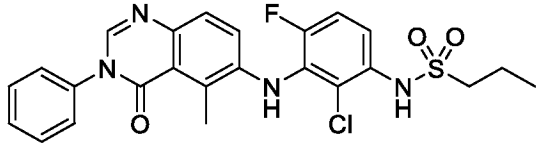


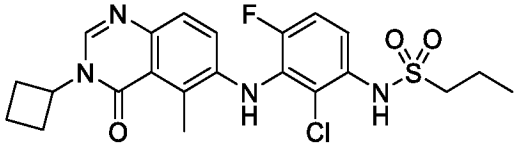


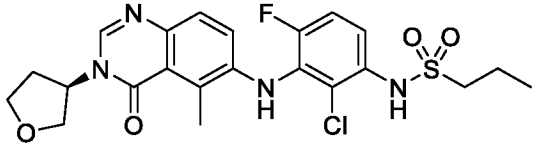


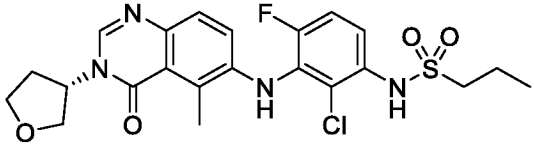


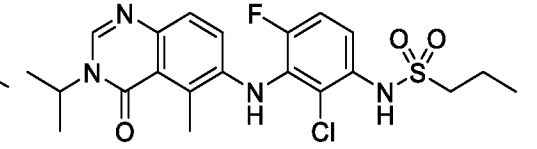


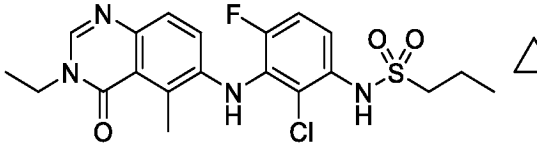


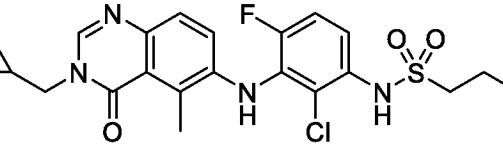


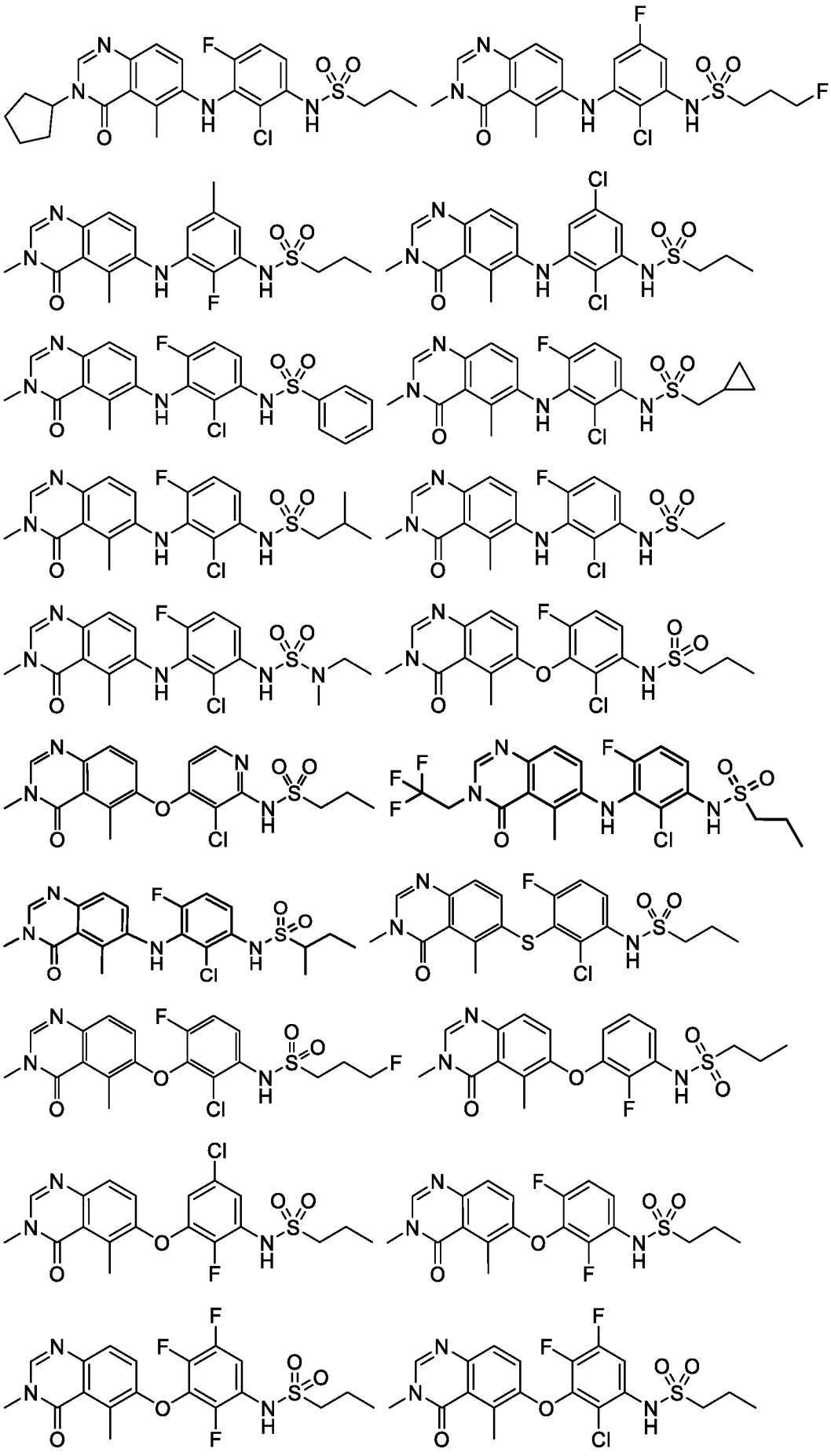


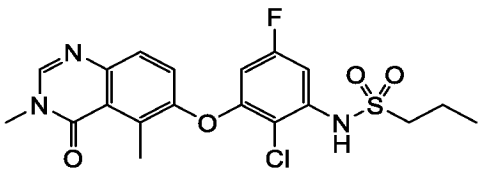
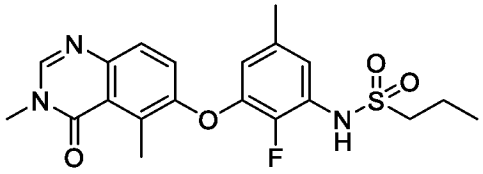
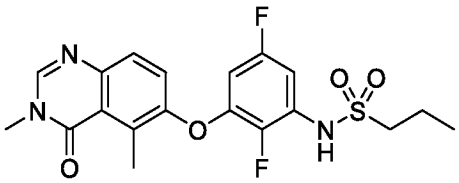
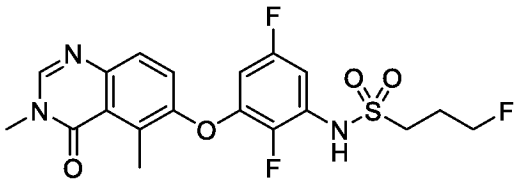
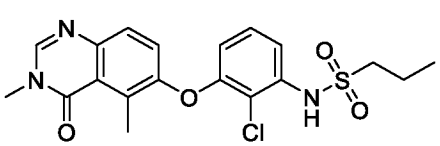
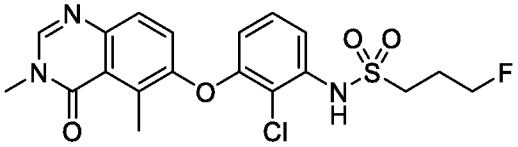
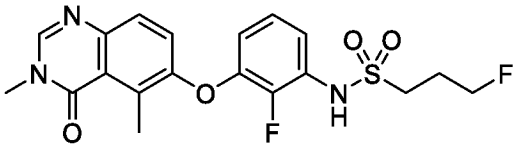




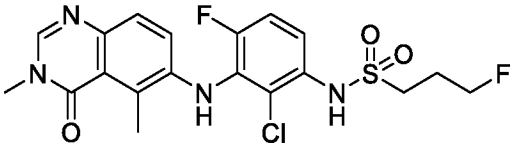


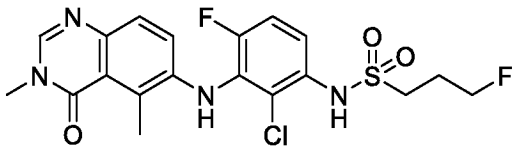




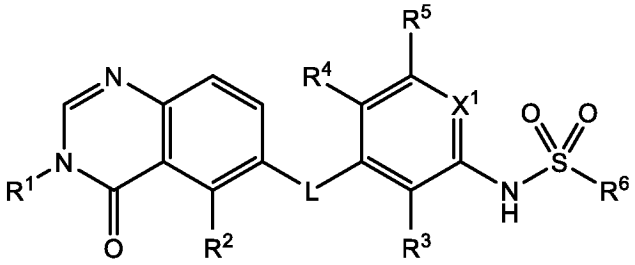








и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов,

безводной Формы B  ; и

безводной Формы A  .

12. Соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где:

L представляет собой NH или O;

X^1 представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6дейтероалкил;

R^2 представляет собой метил;

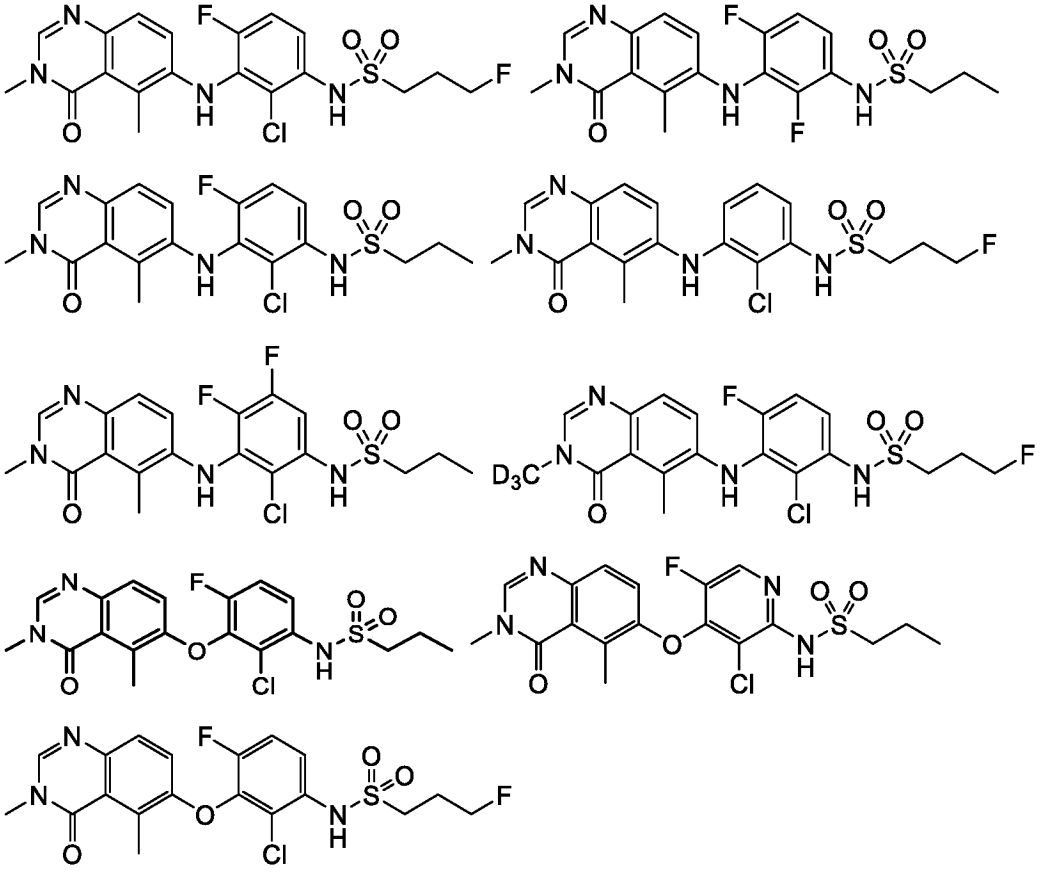
R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или F;

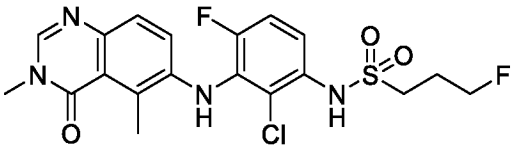
R^5 представляет собой H или F; и

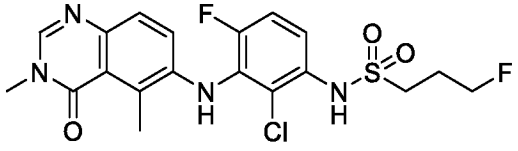
R^6 представляет собой C1-C6алкил или C1-C6фторалкил.

13. Соединение по п. 12, выбранное из:

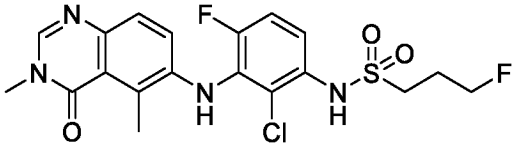


и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов,

безводной Формы B  и

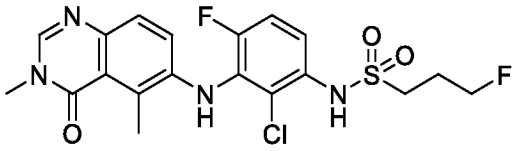
безводной Формы A  .

14. Соединение, которое представляет собой



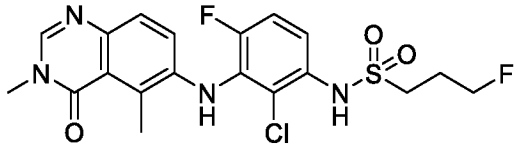
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

15. Соединение, которое представляет собой

безводную Форму B  .

16. Соединение по п. 15, характеризующееся наличием картины ДРЛП, содержащей пики при значениях 2θ 17,23, 22,93, 25,54, 26,22 и 27,69 (± 0,2°2θ).

17. Соединение, которое представляет собой

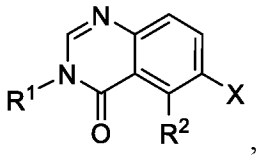
безводную Форму A  .

18. Соединение по п. 17, характеризующееся наличием картины ДРЛП, содержащей пики при значениях 2θ 10,4, 10,8, 12,3, 14,2, 14,5, 16,3, 20,5 и 23,6 (± 0,2°2θ).

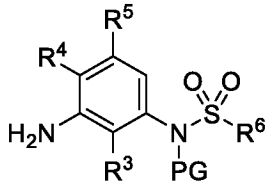
19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-18 в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

20. Способ получения соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающий:

(а) для соединения по п. 1, где X^1 представляет собой CH, L представляет собой NH, и R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, проведение реакции сочетания соединения, имеющего формулу:

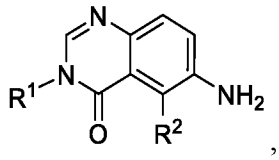
 ,

где R^1 и R^2 такие, как определено в п. 1, и X представляет собой галоген, с соединением, имеющим формулу:

 ,

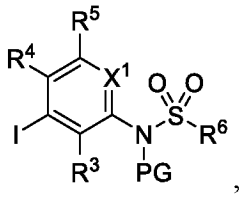
где R^3, R^4, R^5 и R^6 такие как в п. 1, и PG представляет собой защитную группу амина, в присутствии катализатора и лиганда с последующим удалением защитной группы амина; или

(б) для соединения по п. 1, где L представляет собой NH, и X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, проведение реакции сочетания соединения, имеющего формулу (23):



(23)

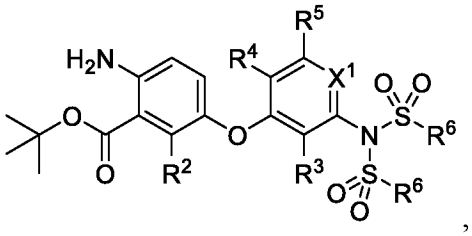
где R^1 и R^2 такие, как определено в п. 1, с соединением, имеющим формулу (18)



(18)

где X^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, и PG представляет собой защитную группу амина, в присутствии катализатора и лиганда с последующим удалением защитной группы амина; или

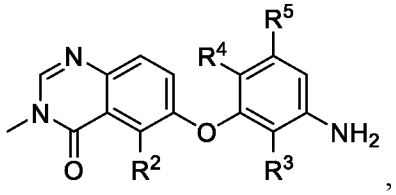
(в) для соединения по п. 1, где L представляет собой O, и X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, циклизацию соединения, имеющего формулу (33):



(33)

где R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, с использованием N-метилформамида в присутствии кислоты; или

(г) для соединения по п. 1, где R^1 представляет собой метил, L представляет собой O, X^1 представляет собой CH, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, проведение реакции сочетания соединения, имеющего формулу (36)

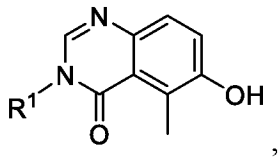


(36)

с реагентом, имеющим формулу R^6SO_2Cl, в присутствии аминного основания с последующим гидролизом; или

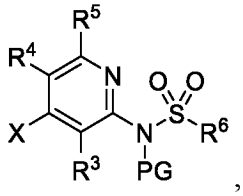
(д) для соединения по п. 1, где L представляет собой O, R^2 представляет собой

метил, X^1 представляет собой N, и R^1, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, проведение реакции сочетания соединения, имеющего формулу (38)



(38)

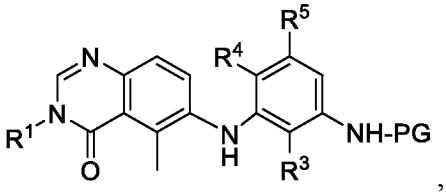
где R^1 такой, как определено в п. 1, с соединением, имеющим формулу (39)



(39)

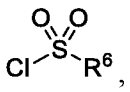
где X представляет собой галоген, PG представляет собой защитную группу амина, и R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, в присутствии основания, представляющего собой карбонат щелочного металла, с последующим удалением защитной группы амина; или

(e) для соединения по п. 1, где X^1 представляет собой CH, R^1 представляет собой метил, и R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, проведение реакции соединения, имеющего формулу (51)

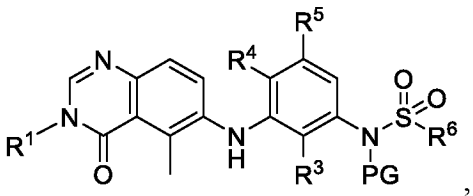


(51)

где X^1 представляет собой CH, R^1 представляет собой метил, и R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 такие, как определено в п. 1, с соединением, имеющим формулу:



где R^6 такой, как определено в п. 1, в присутствии основания, с получением соединения, имеющего формулу (52)



(52)

с последующим удалением защитной группы; и

возможно образование его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

21. Способ лечения BRAF (серин/треониновая протеинкиназа B-raf)-ассоциированной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

22. Способ по п. 21, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль имеет мутацию BRAF V600, выбранную из мутации V600E и V600K.

23. Способ по любому из пп. 21-22, где указанная BRAF-ассоциированная опухоль представляет собой опухоль ЦНС (центральная нервная система), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 10-18 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

24. Способ по п. 23, где указанная опухоль ЦНС представляет собой метастатический рак ЦНС.

25. Способ по п. 24, где указанный метастатический рак ЦНС выбран из метастатической меланомы, метастатического колоректального рака, метастатического немелкоклеточного рака легкого, метастатического рака щитовидной железы и метастатического рака яичника.

26. Способ по п. 23, где указанная опухоль ЦНС представляет собой интракраниальное LMD (лептоменингеальное заболевание) или экстракраниальное LMD.

27. Способ по любому из пп. 21-26, дополнительно включающий проведение второй противораковой терапии.

28. Способ по п. 27, где вторая противораковая терапия представляет собой введение противоракового агента, выбранного из одного или более ингибиторов MEK (киназа MAPK/ERK (митоген-активирумая протеинкиназа/регулируемая внеклеточными сигналами киназа), ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), ингибиторов HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2) и/или HER3 (рецептор эпидермального фактора роста человека 3), ингибиторов SHP2 (протеин-тирозинфосфатаза с доменом гомологии Src2), ингибиторов Axl, ингибиторов PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), 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.

29. Способ по п. 28, где противораковый агент представляет собой ингибитор MEK.

30. Способ по п. 29, где ингибитором MEK является биниметиниб.

31. Способ по п. 23, где указанная опухоль ЦНС представляет собой первичную опухоль головного мозга.

32. Способ лечения субъекта, имеющего BRAF-ассоциированный метастатический рак, где субъекта ранее лечили противораковым терапевтическим средством, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18.

33. Способ по п. 32, где указанное противораковое терапевтическое средство представляет собой противораковый агент, выбранный из ингибиторов MEK, ингибиторов BRAF, ингибиторов EGFR, ингибиторов HER2 и/или HER3, ингибиторов Axl, 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.

34. Способ лечения BRAF-ассоциированной глиомы, где субъекта ранее лечили другим противораковым терапевтическим средством, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 10-18.

35. Соединение, имеющее формулу (23)

,

(23)

где:

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2

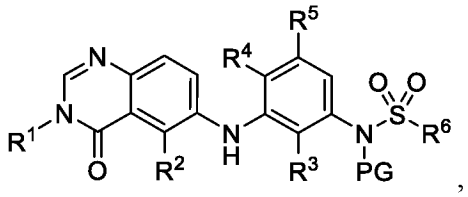
кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

hetCyc[1] представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

и

R^2 представляет собой метил, $-CD_3$ или HC≡C-.

36. Соединение, имеющее формулу (24)



(24)

где:

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

R^2 представляет собой метил, $-CD_3$ или HC≡C-;

R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl, метил;

R^6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6фторалкил, (Cyc^1)C1-C6алкил-, (C1-C3алкокси)C1-C6алкил-, $hetAr^2$, Ar^2 или R^aR^bN-;

Cyc^1 представляет собой 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и возможно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

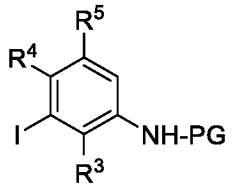
Ar^2 представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6алкила;

R^a и R^b независимо представляют собой C1-C3алкил, или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, возможно замещенное фтором; и

PG представляет собой защитную группу амина.

37. Соединение, имеющее формулу (45)



(45)

где:

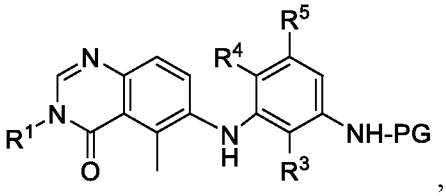
R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H, F, Cl, метил; и

PG представляет собой защитную группу амина.

38. Соединение, имеющее формулу (51)



(51)

где:

R^1 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6дейтероалкил, C1-C6фторалкил, C3-C6циклоалкил, (C3-C6циклоалкил)CH_2-, (C1-C6алкокси)C1-C6алкил-, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ или $hetCyc^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, который возможно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атома азота и возможно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C3алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное моноциклическое

гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом кислорода;

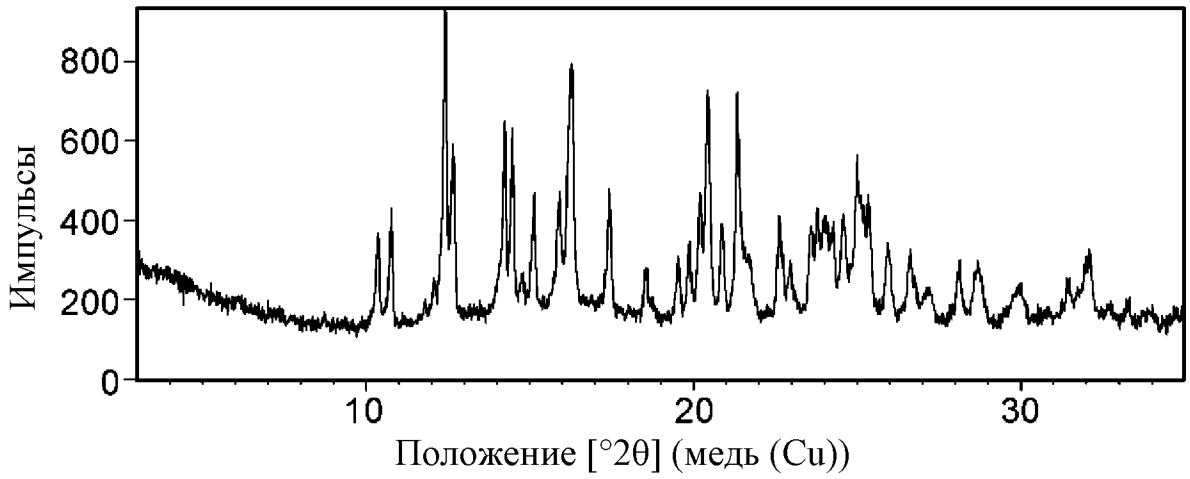
R^3 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

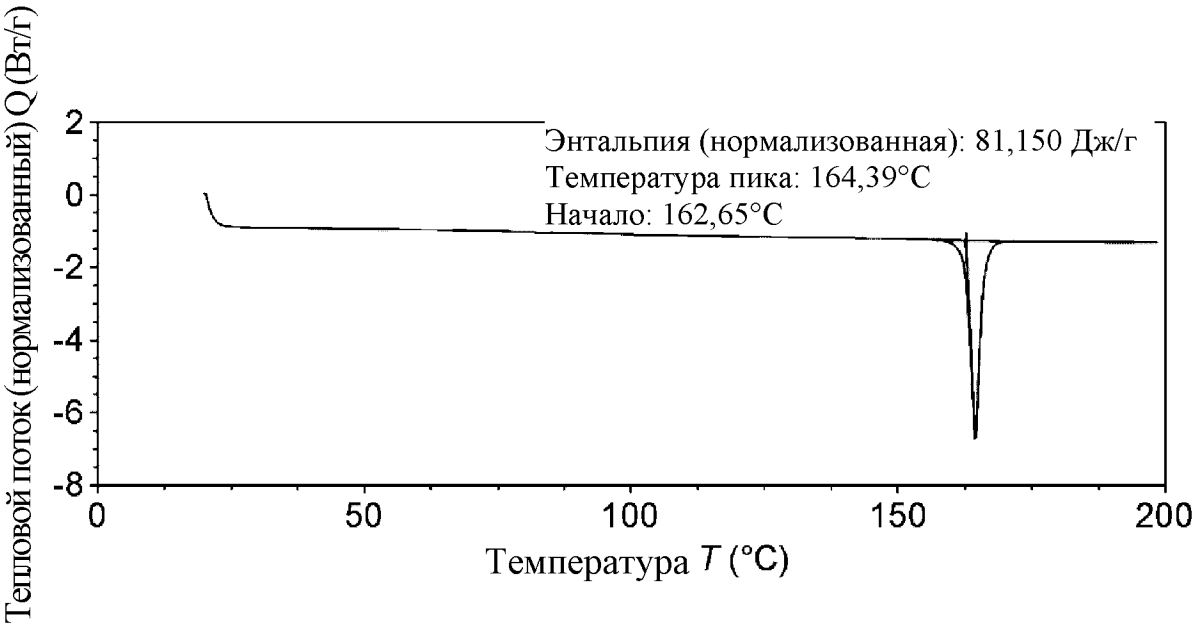
R^5 представляет собой H, F, Cl, метил; и

PG представляет собой защитную группу амина.

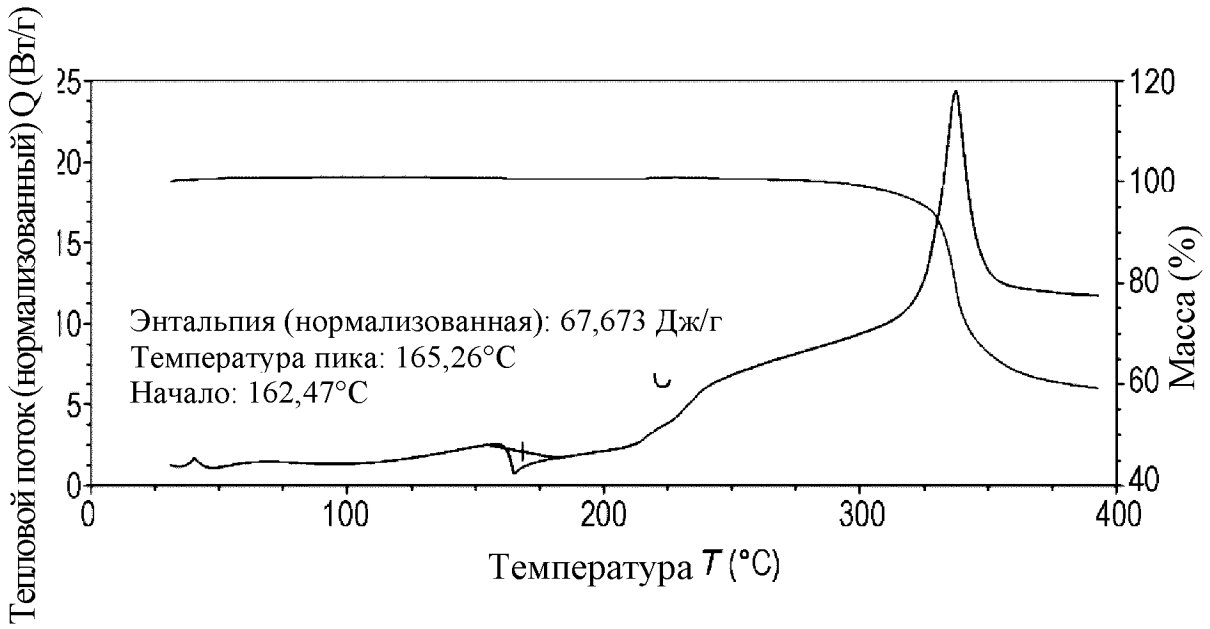
ФИГ. 1



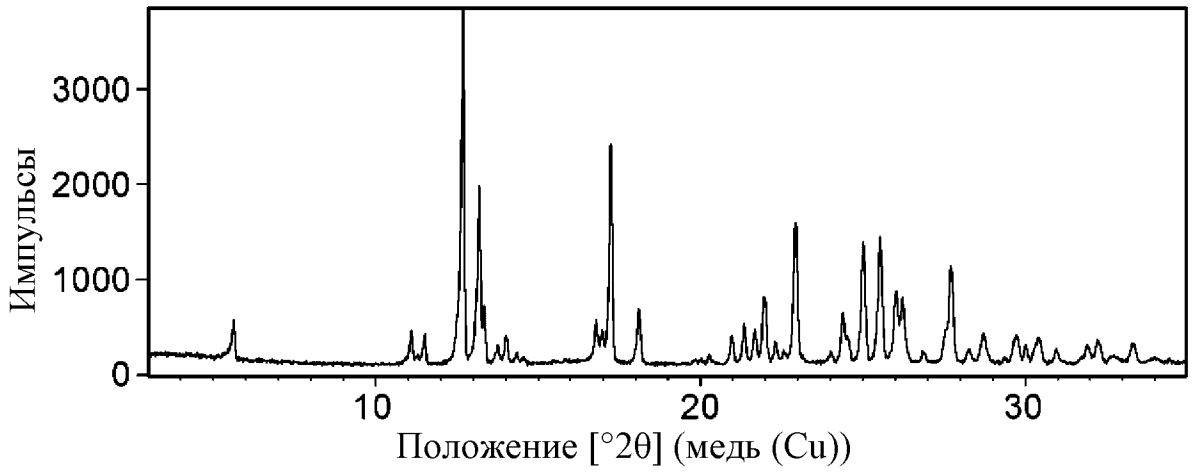
ФИГ. 2


Тепловой поток (нормализованный) Q (Вт/г)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
Температура T (°C)
Энтальпия (нормализованная): 81,150 Дж/г
Температура пика: 164,39°C
Начало: 162,65°C

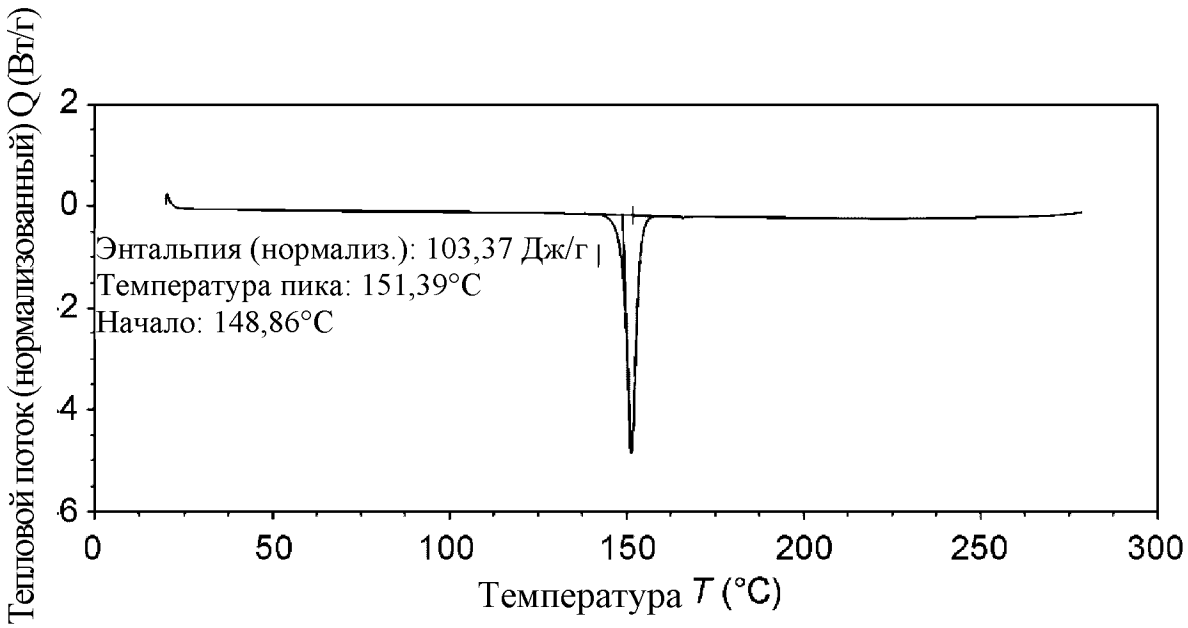
ФИГ. 3


Тепловой поток (нормализованный) Q (Вт/г)
Масса (%)
Энтальпия (нормализованная): 67,673 Дж/г
Температура пика: 165,26°C
Начало: 162,47°C
Температура T (°C)
0
5
10
15
20
25
40
60
80
100
120
0
100
200
300
400

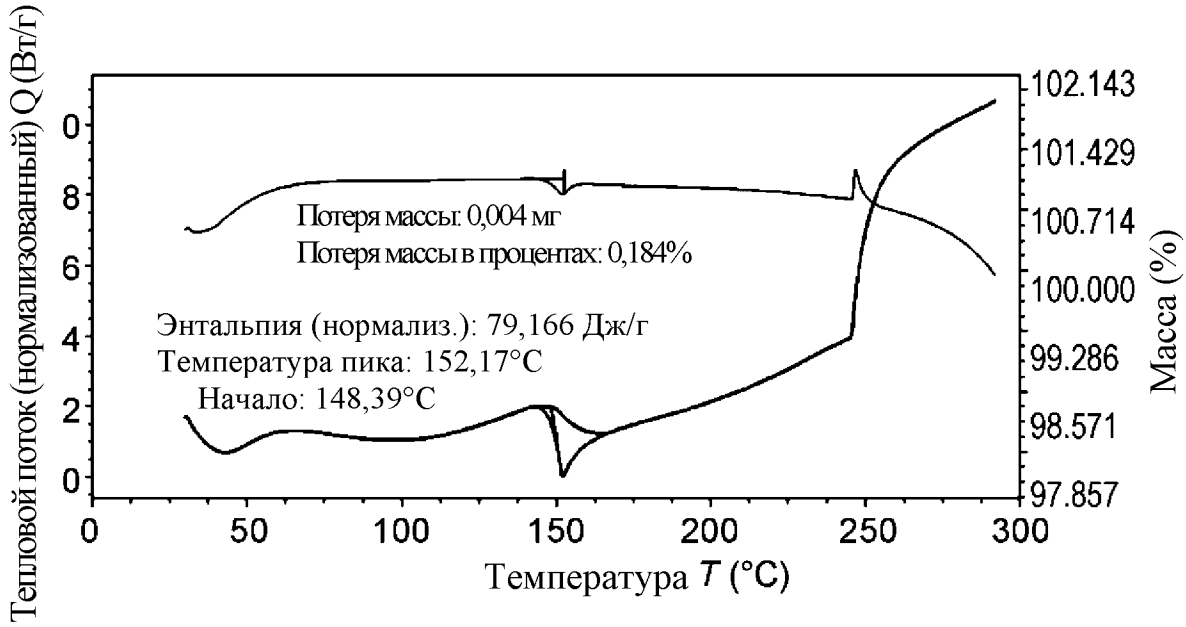
ФИГ. 4



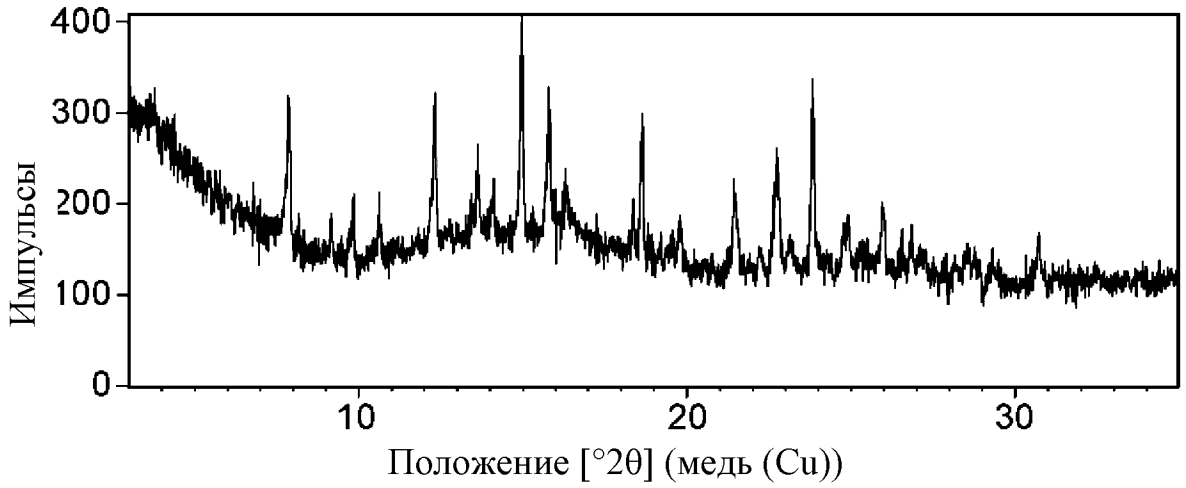
ФИГ. 5


Тепловой поток (нормализованный) Q (Вт/г)
2
0
-2
-4
-6
Энтальпия (нормализ.): 103,37 Дж/г
Температура пика: 151,39°C
Начало: 148,86°C
0
50
100
150
200
250
300
Температура T (°C)

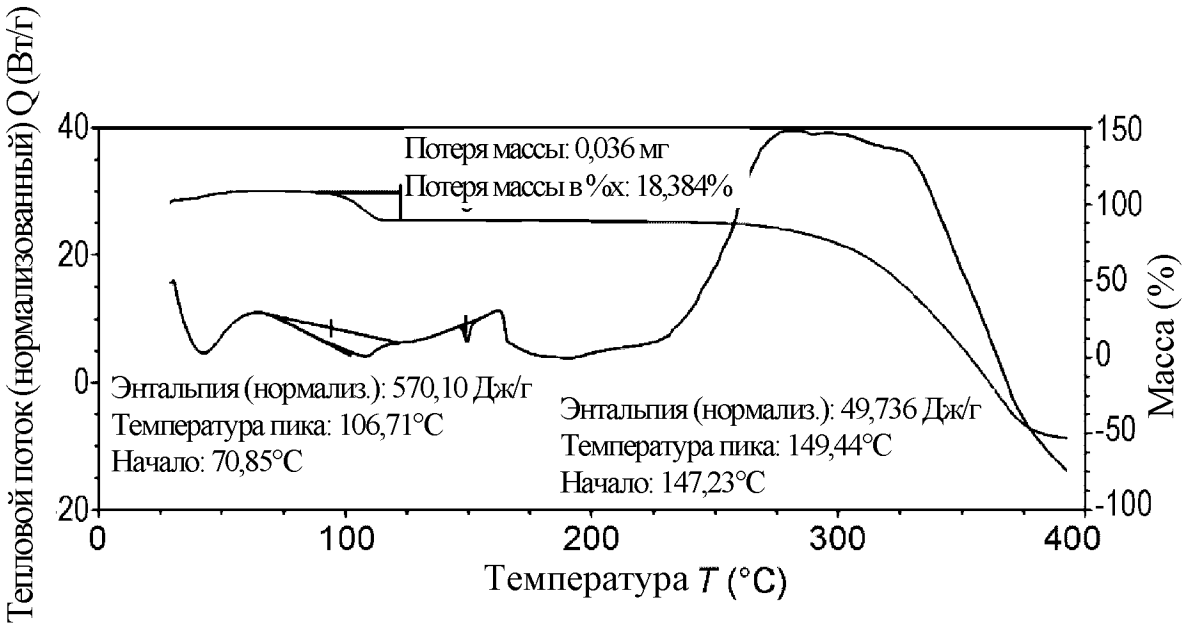
ФИГ. 6


Тепловой поток (нормализованный) Q (Вт/г)
Масса (%)
Температура T (°C)
Потеря массы: 0,004 мг
Потеря массы в процентах: 0,184%
Энтальпия (нормализ.): 79,166 Дж/г
Температура пика: 152,17°C
Начало: 148,39°C
0
2
4
6
8
0
0
50
100
150
200
250
300
102.143
101.429
100.714
100.000
99.286
98.571
97.857

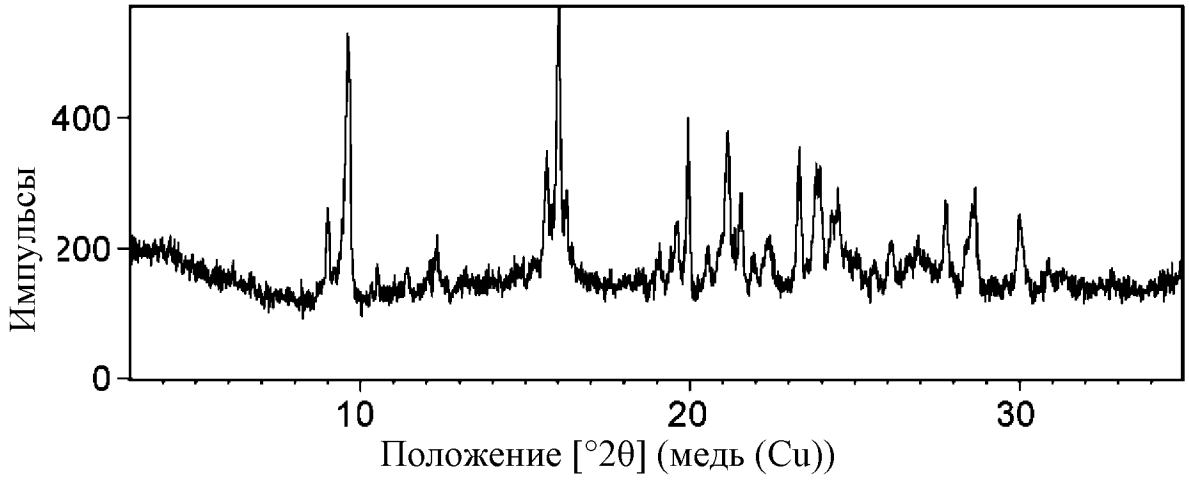
ФИГ. 7



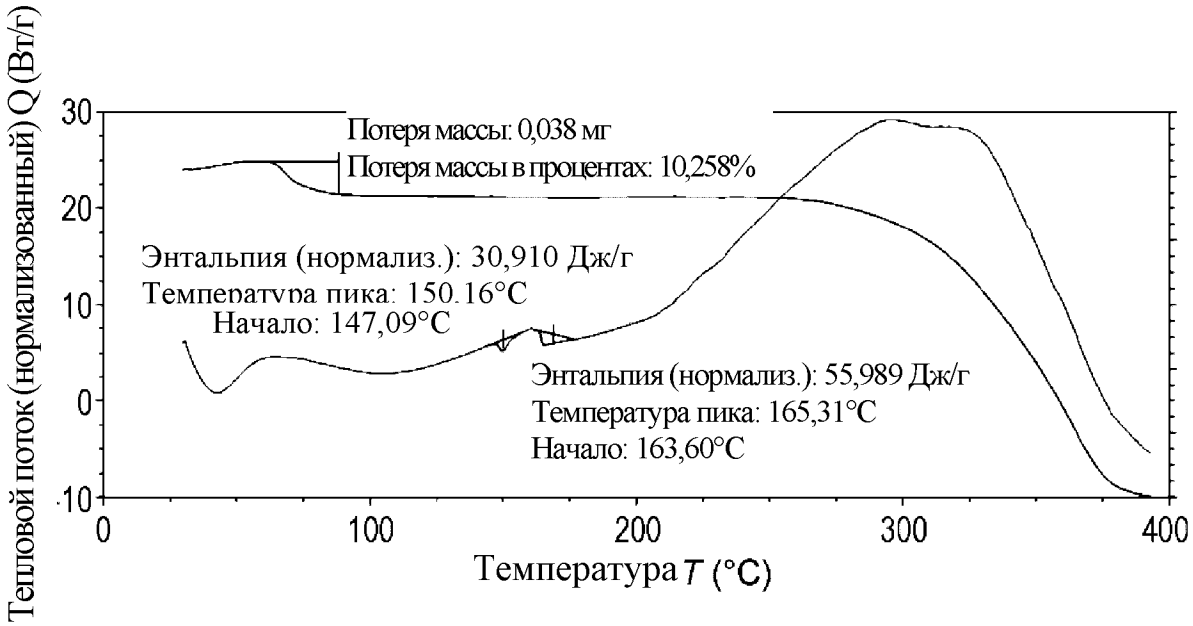
ФИГ. 8


Тепловой поток (нормализованный) Q (Вт/г)
Масса (%)
Потеря массы: 0,036 мг
Потеря массы в %х: 18,384%
Энтальпия (нормализ.): 570,10 Дж/г
Температура пика: 106,71°C
Начало: 70,85°C
Энтальпия (нормализ.): 49,736 Дж/г
Температура пика: 149,44°C
Начало: 147,23°C
Температура T (°C)
40
20
0
-20
150
100
50
0
-50
-100
0
100
200
300
400

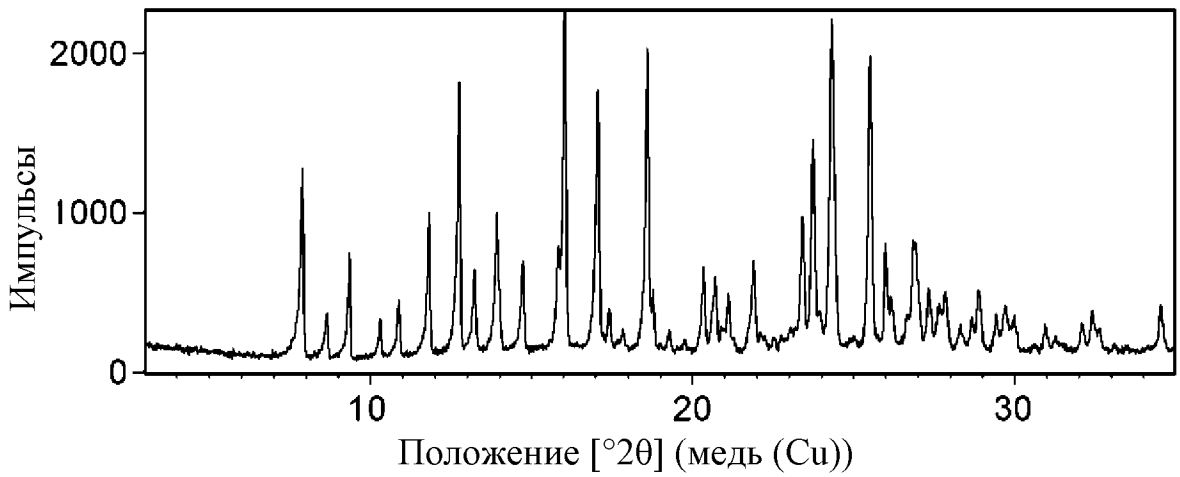
ФИГ. 9



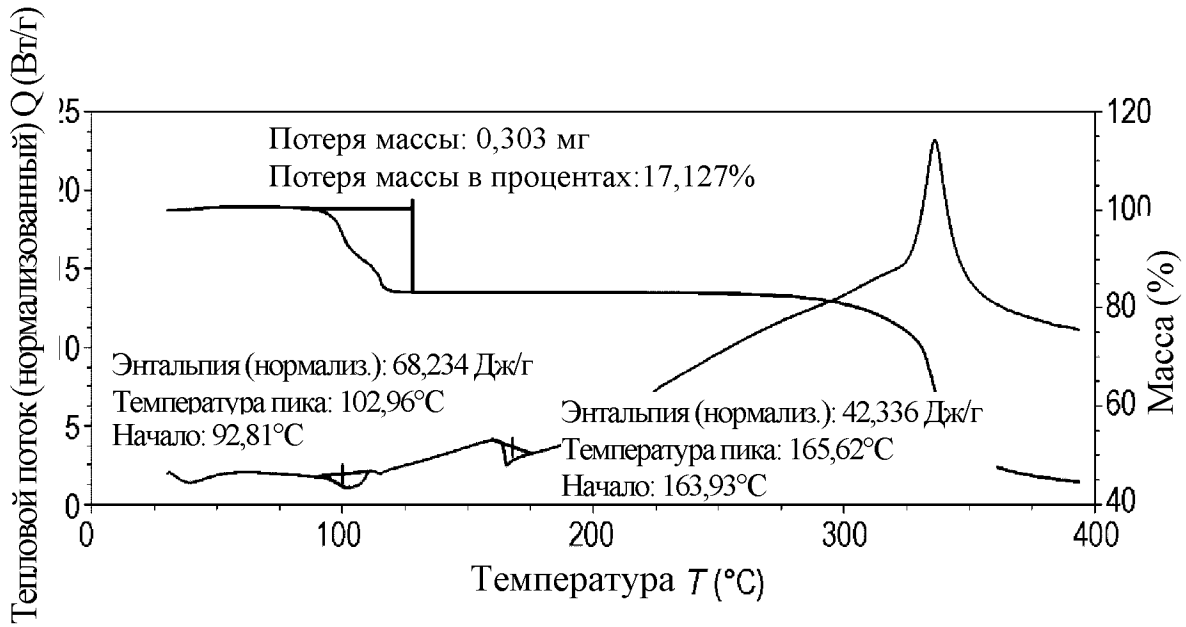
ФИГ. 10


Тепловой поток (нормализованный) Q (Вт/г)
30
20
10
0
-10
0
100
200
300
400
Температура T (°C)
Потеря массы: 0,038 мг
Потеря массы в процентах: 10,258%
Энтальпия (нормализ.): 30,910 Дж/г
Температура пика: 150.16°C
Начало: 147,09°C
Энтальпия (нормализ.): 55,989 Дж/г
Температура пика: 165,31°C
Начало: 163,60°C

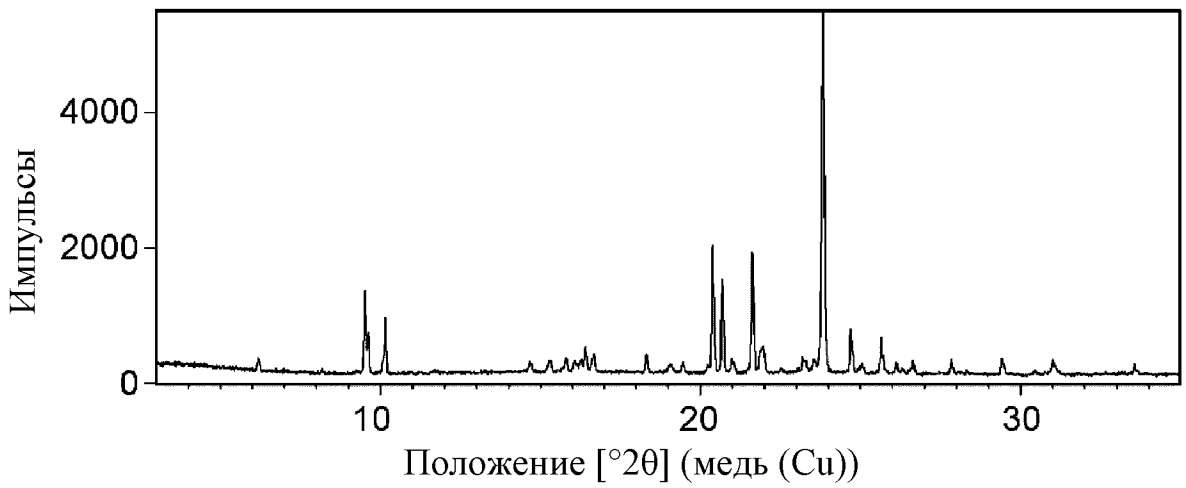
ФИГ. 11



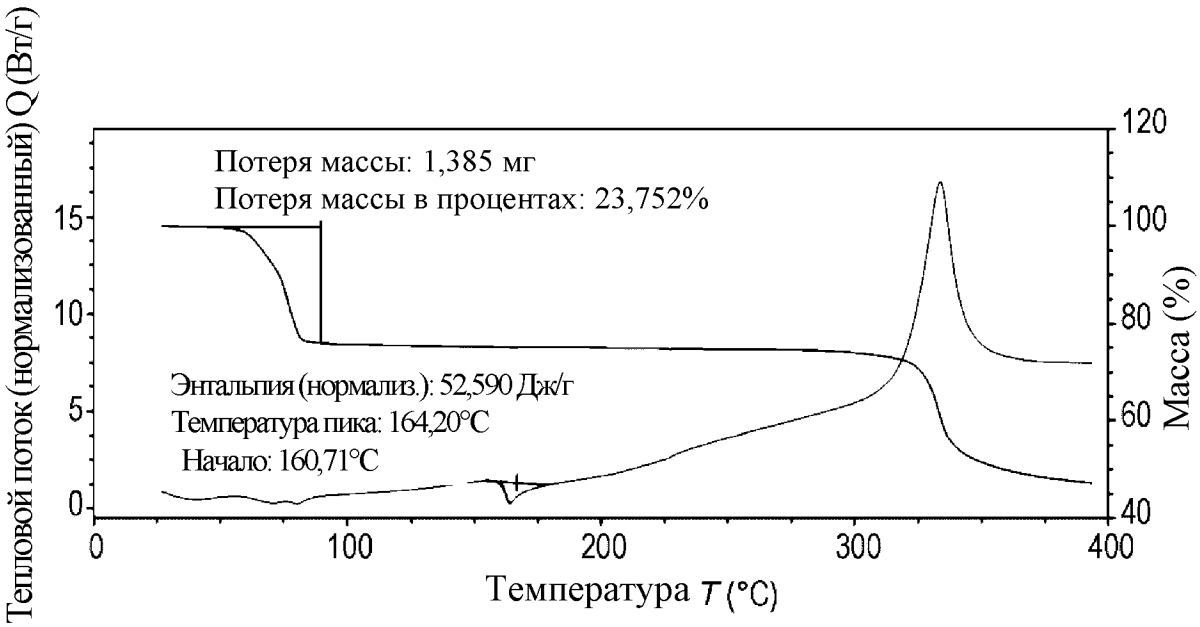
ФИГ. 12


Потеря массы: 0,303 мг
Потеря массы в процентах:17,127%
Энтальпия (нормализ.): 68,234 Дж/г
Температура пика: 102,96°C
Начало: 92,81°C
Энтальпия (нормализ.): 42,336 Дж/г
Температура пика: 165,62°C
Начало: 163,93°C
Тепловой поток (нормализованный) Q (Вт/г)
Масса (%)
Температура T (°C)
0
100
200
300
400
40
60
80
100
120

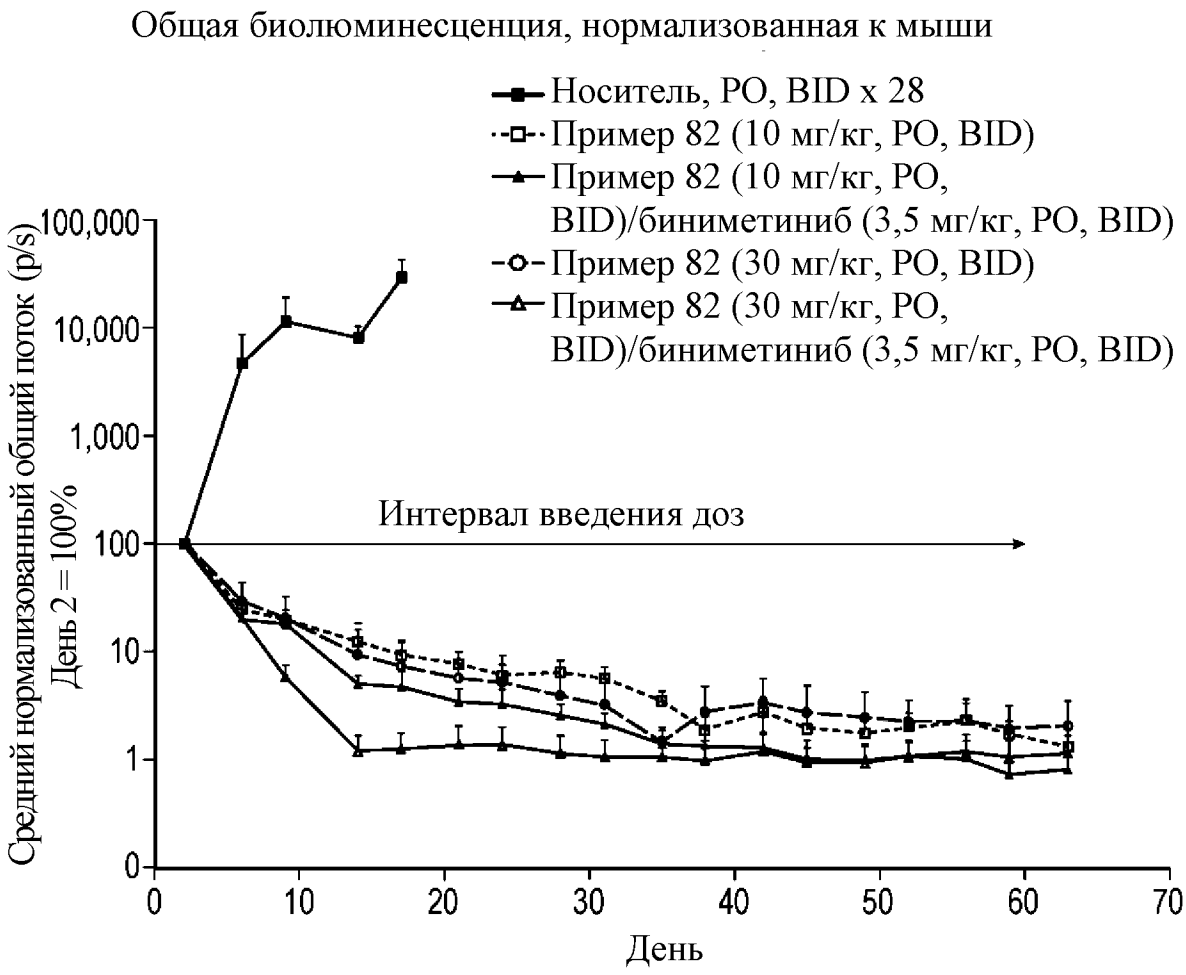
ФИГ. 13



ФИГ. 14

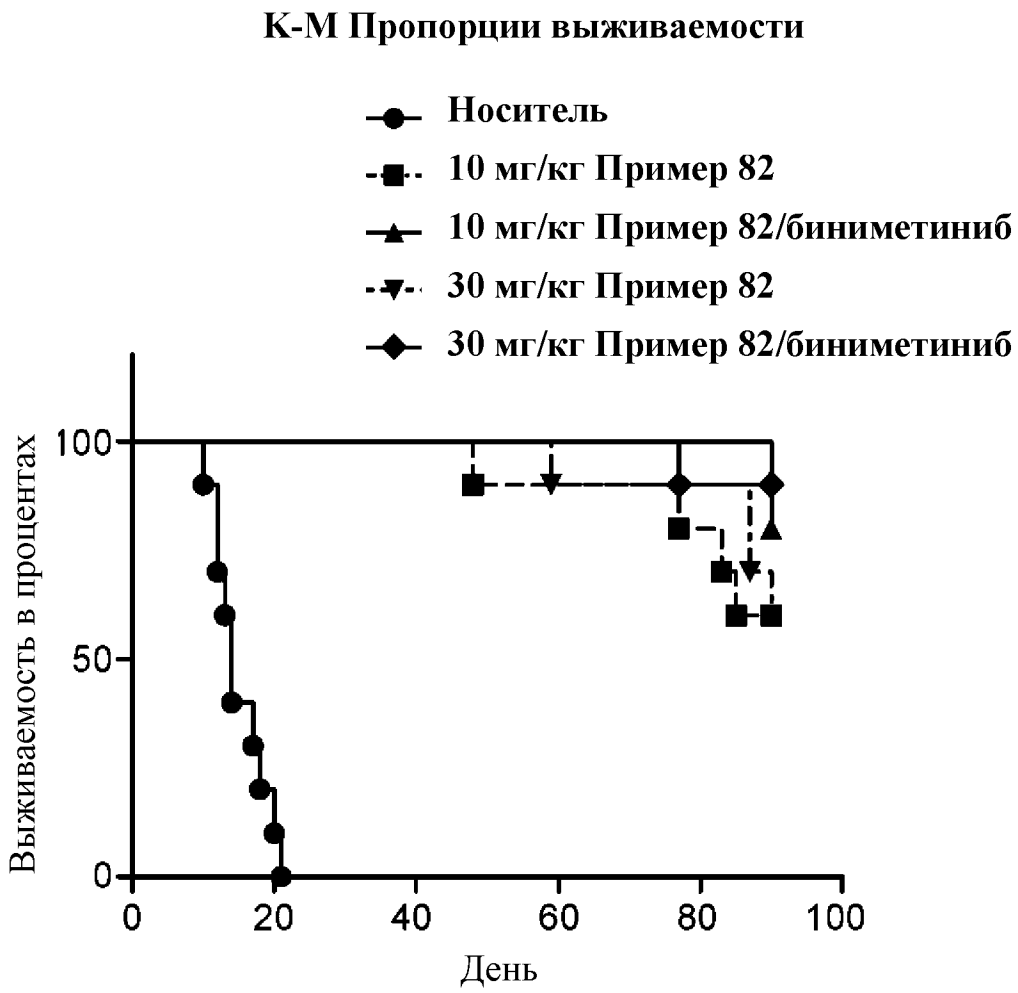

Потеря массы: 1,385 мг
Потеря массы в процентах: 23,752%
Энтальпия (нормализ.): 52,590 Дж/г
Температура пика: 164,20°C
Начало: 160,71°C
Тепловой поток (нормализованный) Q (Вт/г)
Масса (%)
Температура T (°C)
0
5
10
15
40
60
80
100
120
0
100
200
300
400

ФИГ. 15



p/s = фотонов в секунду

ФИГ. 16


K-M Пропорции выживаемости
Носитель
10 мг/кг Пример 82
10 мг/кг Пример 82/биниметиниб
30 мг/кг Пример 82
30 мг/кг Пример 82/биниметиниб
Выживаемость в процентах
100
50
0
0
20
40
60
80
100
День

ФИГ. 17