

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047866

(13) B1

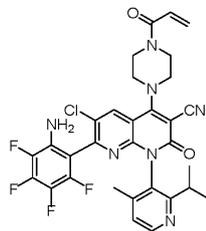
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.23</p> <p>(21) Номер заявки
202291623</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.12.18</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)</p> |
|--|---|

(54) ИНГИБИТОРЫ МУТАНТНЫХ БЕЛКОВ KRAS

- | | |
|--|--|
| <p>(31) PCT/CN2019/126687; PCT/
CN2020/070885; PCT/CN2020/073723;
PCT/CN2020/078565</p> <p>(32) 2019.12.19; 2020.01.08; 2020.01.22;
2020.03.10</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2022.09.06</p> <p>(86) PCT/CN2020/137497</p> <p>(87) WO 2021/121367 2021.06.24</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖАКОБИО ФАРМАСЬЮТИКАЛС
КО., ЛТД. (CN)</p> <p>(72) Изобретатель:
Ли Амин, Ли Суцзин, Ван Пэн, Дан
Чаоцзе, Лю Дань (CN)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) US-A1-2019375749
US-A1-2019374542
CN-A-110382482</p> |
|--|--|

- (57) Настоящее изобретение относится к ингибитору мутантного белка KRAS, представленному формулой



или его фармацевтически приемлемой соли. Предложены также фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение, и его применение для лечения злокачественного новообразования, связанного с мутантным белком KRAS G12C.

B1

047866

047866

B1

Область техники

Изобретение относится к ингибиторам мутантного белка KRAS, композиции, содержащей ингибиторы, и их применению.

Предпосылки изобретения

RAS представляет собой популяцию мономерных глобулярных белков из 189 аминокислот (молекулярная масса 21 кДа), которые связаны с плазматической мембраной и связываются с GDP или GTP, а RAS действует как молекулярный переключатель. Когда RAS содержит связанный GDP, она находится в стационарном или закрытом положении и "неактивна". Когда клетки подвергаются воздействию определенных стимулирующих рост стимулов, RAS индуцируется для обмена связанного GDP на GTP. В случае связывания с GTP, RAS "открыта" и способна взаимодействовать с другими белками (его "нисходящими мишенями") и активировать белки. Белок RAS сам по себе обладает низкой способностью гидролизовать GTP обратно до GDP, тем самым переходя в закрытое состояние. Для закрытия RAS требуется экзогенный белок, называемый белком, активирующим ГТФазу (GAP), который взаимодействует с RAS и значительно ускоряет превращение GTP в GDP. Любая мутация в RAS, которая влияет на его способность взаимодействовать с GAP или преобразовывать GTP обратно в GDP, приведет к длительной активации белка и, таким образом, к проводимости к клетке, чтобы сообщить ее сигналы о продолжении роста и деления. Поскольку эти сигналы вызывают рост и деление клеток, чрезмерная активация сигналов RAS может в конечном итоге привести к злокачественному новообразованию.

Структурно белок RAS содержит G-домен, ответственный за ферментативную активность RAS, связывание и гидролиз гуаниновых нуклеотидов (GTPase-реакция). Он также содержит C-концевое расширение, называемое кассетой CAAX, которое может быть посттрансляционно модифицировано и отвечает за нацеливание белка на мембрану. Домен G содержит фосфатсвязывающее кольцо (P-кольцо). P-петля представляет собой карман связывающего нуклеотида в белке, и это жесткая часть домена с консервативными аминокислотными остатками, необходимыми для связывания и гидролиза нуклеотидов (глицин 12 и лизин 16). G-домен также содержит так называемую область переключателя I (остатки 30-40) и область переключателя II (остатки 60-76), обе из которых являются динамическими частями белка, поскольку динамическая часть преобразуется между стационарным и нагруженным состояниями. Способность часто выражается как "подпружиненный" механизм. Первичным взаимодействием является водородная связь, образованная треонином-35 и глицином-60 с гамма-фосфатом GTP, которая поддерживает активную конформацию области переключателя 1 и области переключателя 2, соответственно. После гидролиза GTP и высвобождения фосфата они релаксируют в неактивную конформацию GDP.

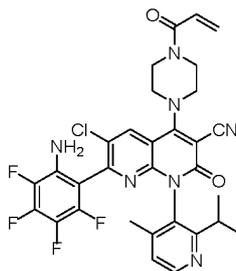
Наиболее заметными членами подсемейства RAS являются HRAS, KRAS и NRAS, которые в первую очередь участвуют во многих типах рака. Мутация любой из трех основных изоформ гена RAS (HRAS, NRAS или KRAS) является одним из наиболее частых событий при формировании опухолей у человека. Было обнаружено, что примерно 30% всех опухолей человека несут некоторые мутации в гене RAS. Стоит отметить, что мутации KRAS выявлялись в 25-30% опухолей. Напротив, частота канцерогенных мутаций у членов семейства NRAS и HRAS была намного ниже (8% и 3%, соответственно). Наиболее распространенные мутации KRAS были обнаружены в остатках G12 и G13 в P-петле, а также в остатке Q61.

G12C представляет собой часто встречающуюся мутацию гена KRAS (мутация глицина-12 в цистеин). Эта мутация была обнаружена примерно в 13% случаев рака, примерно в 43% случаев рака легких и почти в 100% случаев полипоза, связанного с MYH (синдром семейного рака толстой кишки). Однако нацеливание на этот ген с помощью небольших молекул является сложной задачей.

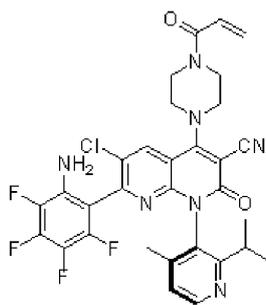
Таким образом, несмотря на достижения в этой области, в данной области сохраняется потребность в улучшенных соединениях и способах лечения рака, таких как ингибирование KRAS, HRAS или NRAS. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность и обеспечивает другие связанные с этим преимущества.

Сущность изобретения

В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль:



В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой:



В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем документе предложено применение заявленных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, для лечения злокачественного новообразования, связанного с мутантным белком KRAS G12C.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения субъекта, страдающего заболеванием или состояниями, связанными с мутантным белком KRAS, где указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевания или состояния, связанные с мутантным белком KRAS, представляют собой заболевания или состояния, связанные с мутантным белком KRAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевания или состояния, связанные с мутантным белком KRAS, представляют собой злокачественное новообразование, связанное с мутантным белком KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления изобретения злокачественное новообразование выбрано из рака поджелудочной железы, колоректального рака или рака легких.

Определение

Термин "композиция", используемый в данном документе, предназначен для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любого продукта, который прямо или косвенно является результатом комбинаций указанных ингредиентов в указанных количествах. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, а также способы получения соединений по настоящему изобретению также являются частью настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут также присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли(ей). Для применения в медицине соли соединений по данному изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислая/анионная соль обычно принимает форму, в которой основной азот протонирован неорганической или органической кислотой.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие адъюванты. Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь в каждом конкретном случае будет зависеть от конкретного хозяина, а также характера и тяжести состояний, при которых активное вещество вводится. Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

На практике соединения или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно комбинировать в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методами составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, например, перорально или парентерально (в том числе внутривенно). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде отдельных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции могут быть представлены в виде порошка, гранул, раствора, суспензии в водной жидкости, неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или жидкости вода-в-масле. эмульсия. В дополнение к обычным лекарственным формам, указанным выше, соединение или его фармацевтически приемлемая соль также могут вводиться с помощью средств контролируемого высвобождения и/или устройств доставки. Композиции могут быть приготовлены любым из способов фармации. Как правило, такие способы включают стадию связывания активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции готовят путем однородного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с теми и другими. Затем про-

дукту можно удобно придать желаемую форму.

Используемый фармацевтический носитель может быть, например, твердым, жидким или газообразным. Примеры твердых носителей включают лактозу, белую землю, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния и стеариновую кислоту. Примерами жидких носителей являются сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и вода. Примеры газообразных носителей включают двуокись углерода и азот. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любую подходящую фармацевтическую среду. Например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и тому подобное могут быть использованы для приготовления пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы; в то время как носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и тому подобное могут быть использованы для получения пероральных твердых препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки. Из-за простоты введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными дозированными единицами, в которых используются твердые фармацевтические носители.

Таблетку, содержащую композицию по данному изобретению, можно приготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами или адьювантами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим, смазкой, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от около 0,05 мг до около 5 г активного ингредиента, а каждый пакетик или капсула предпочтительно содержит от около 0,05 мг до около 5 г активного ингредиента. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г активного агента, смешанного с подходящим и удобным количеством материала-носителя, которое может варьироваться от примерно 0,05 до примерно 95 процентов от общей массы композиции. Стандартные лекарственные формы обычно содержат от примерно 0,01 мг до примерно 2 г активного ингредиента, обычно от 0,01 мг до около 2 г активного ингредиента, обычно 0,01 мг, 0,02 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг, 1000 мг, 1500 мг или 2000 мг.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, могут быть приготовлены в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может быть включено подходящее поверхностно-активное вещество, такое как, например, гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также можно приготовить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, консервант может быть включен для предотвращения вредного роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, пригодные для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут быть в форме стерильных порошков для немедленного приготовления таких стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях готовая форма для инъекций должна быть стерильной и должна быть эффективно жидкой, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Фармацевтические композиции должны быть стабильны в условиях производства и хранения; таким образом, желательно предохранять от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка или тому подобное. Кроме того, композиции могут быть в форме, подходящей для использования в трансдермальных устройствах. Эти составы могут быть приготовлены с использованием соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с помощью обычных способов обработки. Например, крем или мазь готовят путем смешивания гидрофильного материала и воды вместе с примерно 0,05 мас.%, до примерно 10 мас.%, соединения с получением крема или мази, имеющих желаемую консистенцию.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть в форме, подходящей для ректального введения, в которой носитель является твердым веществом. Предпочтительно, чтобы смесь образовывала суппозитории с единичной дозой. Подходящие носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области техники. Суппозитории можно удобно приготовить, сначала смешав композицию с размягченным или расплавленным носителем (носителями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

В дополнение к вышеупомянутым ингредиентам-носителям, описанные выше фармацевтические составы могут включать, при необходимости, один или несколько дополнительных ингредиентов-носителей, таких как разбавители, буферы, ароматизаторы, связующие вещества, поверхностно-активные

вещества, загустители, смазывающие вещества, консерванты (включая антиоксиданты) и тому подобное. Кроме того, могут быть включены другие адъюванты для придания композиции изотоничности крови предполагаемого реципиента. Композиции, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть приготовлены в виде порошка или жидкого концентрата.

Как правило, уровни дозировки порядка от примерно 0,001 мг/кг до примерно 150 мг/кг веса тела в день могут быть использованы при лечении указанных выше состояний или, альтернативно, от примерно 0,05 мг до примерно 7 г на пациента в день. Например, воспаление, рак, псориаз, аллергия/астма, заболевания и состояния иммунной системы, заболевания и состояния центральной нервной системы (ЦНС) можно эффективно лечить введением от примерно 0,001 до 50 мг соединения на килограмм массы тела в день или, альтернативно, от примерно 0,05 мг до примерно 3,5 г на пациента в день.

Однако понятно, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося терапии.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена шарообразная модель абсолютной конфигурации соединения 1-2.

На фиг. 2 представлен эллипсоидная модель абсолютной конфигурации соединения 1-2.

На фиг. 3 представлен график дифракции структуры элементарной ячейки монокристалла для соединения 1-2.

На фиг. 4 представлен график дифракции водородной связи монокристалла для соединения 1-2.

На фиг. 5 представлен график 3D структуры-направление a дифракции монокристалла для соединения 1-2.

На фиг. 6 представлен график 3D структура-направление b дифракции монокристалла для соединения 1-2.

На фиг. 7 представлен график 3D структура-направление c дифракции монокристалла для соединения 1-2.

На фиг. 8 показана эффективность соединения 1-2 и соединения 12-2 в модели ксенотрансплантата NCI-H1373.

На фиг. 9 оказана безопасность соединения 1-2 в модели MIA-PaCa-2.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы из коммерчески доступных реагентов с использованием способов синтеза, описанных в настоящем документе. Примеры, которые описывают конкретный путь синтеза далее, предназначены для предоставления рекомендаций обычному квалифицированному химику-синтетику, который легко поймет, что растворитель, концентрация, реагент, защитная группа, порядок стадий синтеза, время, температура и тому подобное могут быть изменены по мере необходимости в пределах навыков и суждений обычного квалифицированного специалиста.

Следующие примеры приведены для лучшей иллюстрации настоящего изобретения. Все части и проценты даны по массе, а все температуры даны в градусах Цельсия, если явно не указано иное. В примерах использовались следующие сокращения, представленные в табл. 1.

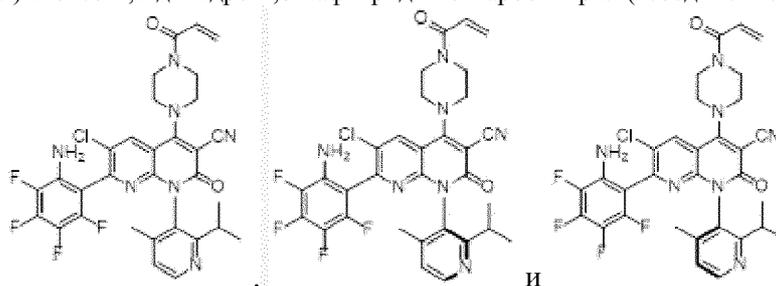
Таблица 1

MeOH	Метанол
EtOH	Этанол
DCM	Дихлорметан
TEA	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
DMF	N, N-диметилформаид
DMA	N, N-диметилацетамид
ТГФ	Тетрагидрофуран
MeCN/ACN	Ацетонитрил
HATU	2-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид гидрохлорид
HOBT	1-Гидроксibenзотриазол
LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития
Основание Ханига /DIEA/DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
EA	Этилацетат
мин	Минута(ы)
ч	Час(ы)
преп-ТСХ	Препаративная тонкослойная хроматография
преп-ВЭЖХ	Препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II)
К.Т./к.т.	Комнатная температура(20°C~30°C)
AcOH	Уксусная кислота
Pd(PPh ₃) ₄	Тетракис(трифенилфосфин)палладий
NCS	N-Хлорсукцинимид
Hex	н-Гексан
PPTS	Пиридиний 4-толуолсульфонат
IPA	Изопропанол
DHP	3,4-Дигидро-2Н-пиран
водн./водн	Водный
AcOK/COAc	Ацетат калия
NMP	Метил-2-пирролидинон

Пример 1.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 1"),
 (P)-4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 1-1") и

(М)-4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 1-2").



Стадия 1. 4-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-амин.

В герметичную трубку объемом 350 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-4-метилпиридин-3-амин (BD, APL099) (15,01 г, 80,25 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (BD, AQA827) (13,62 г, 81,05 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (5,95 г, 8,03 ммоль), K₂CO₃ (33,52 г, 240 ммоль), диоксан (150 мл) и воду (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об.:об.=2:3). В результате получали 11,2 г (94%) 4-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-амина в виде масла желтого цвета. LCMS: m/z=149 [M+1]⁺.

Стадия 2. 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (промежуточное соединение А).

В круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, помещали 4-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-амин (11,2 г, 75,67 ммоль) и MeOH (100 мл). Тремя частями добавляли палладий на углероде (2,81 г). Смесь дегазировали в вакууме и затем тремя циклами продували H₂ (газом). Смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре 25°C. Полученную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме. В результате получали 11 г (сырой) 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амина, который напрямую использовали на следующей стадии. LCMS: m/z=151 [M+1]⁺.

Стадия 3. 2-циано-N-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)ацетамид.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-цианоксусную кислоту (3 г, 35,27 ммоль) и DCM (40 мл). Добавляли по каплям оксалилхлорид (6,2 г, 48,85 ммоль). После добавления добавляли ДМФА (0,1 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре 25°C. Полученный раствор концентрировали в вакууме. В результате получали 3,10 г (сырой) 2-цианоацетилхлорида, который напрямую использовали на следующей стадии.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (2,00 г, 13,31 ммоль), TEA (5,40 г, 53,36 ммоль) и DCM (40 мл) и перемешивали. Смесь охлаждали до температуры 0°C и затем добавляли по каплям 2-цианоацетилхлорид (3,10 г, сырой). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об.:об.=3:2). В результате получали 1,00 г (34%) 2-циано-N-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)ацетамида в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=218 [M+1]⁺.

Стадия 4. 2-циано-N-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-3-оксо-3-(2,5,6-трихлорпиридин-3-ил)пропанамид.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2,5,6-трихлорникотиновую кислоту (5,01 г, 22,12 ммоль) и S^oCl₂ (30 мл). Смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме. В результате получали 5,10 г (сырого) 2,5,6-трихлорникотиноилхлорида, который напрямую использовали на следующей стадии.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-циано-N-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)ацетамид (3,01 г, 13,85 ммоль) и ТГФ (40 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°C. Тремя порциями добавляли NaN (1,16 г, 28,99 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение дополнительных 40 мин. Затем добавляли по каплям 2,5,6-трихлорникотиноил хлорид (3,19 г, 13,03 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали на колонке C₁₈, элюируя смесью ACN/H₂O (об./об.=1/3). В результате получали 5,89 г (сырого) 2-циано-N-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-3-оксо-3-(2,5,6-трихлорпиридин-3-ил)пропанамида в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=425 [M+1]⁺.

Стадия 5. 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение В).

В круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, помещали 2-циано-N-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-3-оксо-3-(2,5,6-трихлорпиридин-3-ил)пропанамид (5,89 г, 13,83 ммоль) и ТГФ (70 мл) и перемешивали при комнатной температуре. По частям добавляли NaN (2,73 г, 68,25 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 100 мл воды и доводили pH до 7 с помощью AcOH. Полученный твердый продукт фильтровали и сушили в вакууме с получением 5,85 г (108% за две стадии) 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=389 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,89 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,01-2,88 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Смесь атропоизомеров 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (10,59 г, "промежуточное соединение В") очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IC, 3,0×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза, IPA/ACN=(об./об.=1/1); длина волны обнаружения, УФ 210 нм. В результате получали 4,99 г (47%) 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "промежуточное соединение В-1", М или Р атропоизомер) в виде твердого вещества коричневого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 1H), 2,76-2,61 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H).

И 4,60 г (43%) 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер второго элюирования, "промежуточное соединение В-2", Р или М атропоизомер) в виде твердого вещества коричневого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,08-1,00(м, 3H).

Стадия 6. 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение В, 980 мг, 2,51 ммоль), POCl₃ (1150 мг, 7,50 ммоль), DIEA (1,32 г, 10,21 ммоль) и ацетонитрил (12 мл). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. В результате получали сырой 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил, который напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 7. трет-бутил 4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (1,20 г, сырой) и ацетонитрил (20 мл). Добавляли DIEA (660 мг, 5,10 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (0,57 г, 3,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=30%~70%). В результате получали 0,92 г (65% за две стадии) трет-бутил 4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=557 [M+1]⁺.

Стадия 8. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение С).

В герметичную трубку объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил 4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (920 мг, 1,65 ммоль), ТФУ (4 мл) и DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли с помощью ДХМ (15 мл) в круглодонной колбе на 50 мл. Добавляли DIEA (1,02г, 10,08 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли акрилоилхлорид (190 мг, 2,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=40%~80%). В результате получали 0,86 г (сырого) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=511 [M+1]⁺.

Стадия 9. 2-бром-3,4,5,6-тетрафторанилин.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 2,3,4,5-тетрафторанилин (1,99 г, 12,05 ммоль), ацетат натрия (1,32 г, 16,09 ммоль), железо (0,10 г, 1,79 ммоль) и AcOH (7 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры 45°C. После этого добавляли бром (3,02 г, 18,90 ммоль) в AcOH (7 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры 60°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора Na₂S₂O₃ (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате получали 2,28 г (77%) 2-бром-3,4,5,6-тетрафторанилина в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=244,246 [M+1]⁺.

Стадия 10. 2,3,4,5-тетрафтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

В герметичную трубку объемом 150 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-3,4,5,6-тетрафторанилин (2,28 г, 9,35 ммоль), бис(пинаколато)диборон (3,96 г, 15,59 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,21 г, 1,65 ммоль), AcOK (1,84 г, 18,75 ммоль) и диоксан (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=0%-20%). В результате получали 2,28 г (81%-ный выход) 2,3,4,5-тетрафтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в виде твердого вещества белого цвета. LCMS: m/z=210 [M+1]⁺.

Стадия 11. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 1").

В герметичную трубку объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (221 мг, 0,43 ммоль), 2,3,4,5-тетрафтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (513 мг, 1,76 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (151 мг, 0,13 ммоль), Na₂CO₃ (161 мг, 1,52 ммоль), диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали на колонке C₁₈, элюируя смесью CH₃CN/H₂O (об./об.=40%~80%). В результате получали 7 мг (2%-ный выход) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 1") в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=640 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 1H), 6,87 (дд, J=16,7, 10,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J=16,9 Гц, 1H), 5,84 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,98 (д, J=23,5 Гц, 8H), 2,73 (д, J=28,0 Гц, 1H), 2,00 (д, J=31,9 Гц, 3H), 1,32-1,10 (м, 3H), 1,00 (дд, J=40,7, 6,8 Гц, 3H).

Смесь атропоизомеров 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (356 мг, несколько партий) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IG, 3 см×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, CO₂:EtOH=55:45; Длина волны обнаружения, УФ 220 нм. В результате получали 175 мг (49,16%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "соединение 1-1") в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=640 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=16,8, 10,6 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=16,8, 2,0 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=10,6, 2,0 Гц, 1H), 4,02-3,72 (м, 8H), 2,70-2,58 (м, 1H), 1,97-1,88 (м, 3H), 1,07 (дд, J=8,2, 6,7 Гц, 3H), 0,97-0,88 (м, 3H).

И 184 мг (51,69%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер второго элюирования, "соединение 1-2") в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: m/z=640 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=16,7, 10,7 Гц, 1H), 6,32 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,88 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,08-3,92 (м, 8H), 2,81-2,66 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 3H), 1,18 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,06-0,96 (м, 3H).

Около 10 мг соединения 1-2 помещали в стеклянный сосуд и растворяли в 0,8 мл этанола и 0,4 мл н-гептана. Прозрачный раствор выпаривали досуха при комнатной температуре через маленькое отверстие с получением объемных кристаллов в качестве образца для исследования дифракции монокристаллов с использованием следующего прибора и параметров, указанных в табл. 2.

Таблица 2

Прибор и параметры

Прибор	Монокристалльный дифрактометр	
Модель	Bruker SMART APEX II	
Модель детектора	4K CCD	
Источники	Усиленное излучение Cu	
Объектив	Температура	293,44 К
	Длина волны	1,54 Å

Результаты представлены в табл. 3, табл. 4, табл. 5, табл. 6 и табл. 7.
Кристаллографические данные.

Таблица 3

Кристаллографические данные и уточнение структуры соединения 1-2

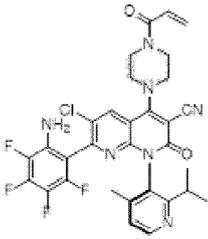
Данные фазы	
Формула	$C_{31}H_{26}ClF_4N_7O_2$
Молекулярная масса	640,04
Кристаллическая система	Моноклическая
Пространственная группа	$C2$
Параметры ячейки	$a=20,6796 (7) \text{ \AA}$; $b=11,2352 (4) \text{ \AA}$; $c=14,0148 (5) \text{ \AA}$; $\alpha=\gamma=90,00^\circ$; $\beta=91,971 (2)$
Соотношение ячеек	$a/b=1,8406$; $b/c=0,8017$; $c/a=0,6777$
Z	4
Объем ячейки	$3254,3 (2) \text{ \AA}^3$
Расчетн. плотность	$1,306 \text{ г/см}^3$
Параметр Флэка	0,07 (3)
R-индексы R1	0,0962
R-индексы WR2	0,1665
Критерий согласия, S	1,015
R_{sigma}	0,0799
R_{int}	0,0923

Молекулярная структура соединения 1-2.

Таблица 4

Молекулярная структура соединения 1-2

Результаты		
Молекулярная абсолютная конфигурация монокристалла	Планарная хиральность (осевая хиральность)	M
Молекулярная шаростержневая модель монокристалла	Фигура 1	
Молекулярная эллипсоидная модель монокристалла	Фигура 2	

Структура абсолютной конфигурации	
Структура элементарной ячейки	Фигура 3
Основная водородная связь в монокристалле	Фигура 4
Перенос протона в монокристалле	-
3D Структура-Направление a	Сеть
Взгляд с направления a	Фигура 5
3D Структура-Направление b	Цепная и пластинчатая
Взгляд с направления b	Фигура 6
3D Структура-Направление c	Цепная и пластинчатая
Взгляд с направления c	Фигура 7

Описание данных кристаллической структуры.

Таблица 5

Атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные параметры изотропного смещения $\text{\AA}^2 \times 10^3$ для соединения 1-2. $U(\text{eq})$ определяется как одна третья следа ортогонализированного U_{ij} тензора

Атом	x	y	z	$U(\text{eq})$
C11	6246,0(6)	1711,4(11)	4631,9(9)	90,2(4)
F1	4785,8(15)	2906(3)	3954(3)	117,0(11)
F2	4111,9(15)	1499(4)	2704(3)	136,7(14)
F3	4659(2)	862(4)	1040(3)	148,9(16)
F4	5807(2)	1798(5)	582(2)	153,1(16)
O1	6947,1(19)	8554(3)	4282(3)	103,3(12)
O2	6947(2)	3659(5)	9789(3)	127,4(16)
N1	6087,9(17)	4937(3)	3501(3)	68,6(9)
N2	6491,6(17)	6770(4)	3932(2)	72,5(9)
N3	7296(3)	8781(6)	6695(4)	133(2)
N4	6971,7(18)	5546(4)	6708(3)	76,7(10)
N6	6493(2)	3262(5)	1777(3)	105,7(15)
N7	5536(3)	8178(6)	1965(5)	148(2)
C1	5043(3)	2606(5)	3116(4)	84,7(13)
C2	4701(3)	1929(5)	2488(5)	93,3(16)
C3	4966(3)	1641(6)	1637(4)	100,9(17)
C4	5555(3)	2081(5)	1423(4)	97,7(17)
C5	5901(2)	2829(4)	2034(3)	79,3(13)
C6	5646(2)	3082(4)	2919(3)	71,5(11)
C7	6001(2)	3774(4)	3662(3)	70,8(12)
C8	6264(2)	3232(4)	4494(3)	69,3(11)
C9	6532(2)	3936(4)	5196(3)	70,3(11)

C10	6571(2)	5161(4)	5077(3)	64,6(10)
C11	6846(2)	5977(5)	5801(3)	75,2(13)
C12	6960(2)	7121(4)	5505(3)	73,5(12)
C13	6820(2)	7551(5)	4547(4)	79,2(13)
C14	6379(2)	5597(4)	4184(3)	68,9(11)
C15	7166(3)	8039(6)	6156(4)	94,6(16)
C16	6309(3)	7206(4)	2980(4)	86,0(15)
C17	6749(4)	7054(5)	2262(4)	110(2)
C18	6535(6)	7460(8)	1367(5)	146(3)
C19	5946(6)	8011(11)	1271(7)	166(4)
C20	5716(3)	7763(6)	2858(4)	98,4(17)
C21	5247(3)	7954(6)	3613(5)	114(2)
C23	4722(4)	7012(9)	3532(8)	173(4)
C22	4967(6)	9207(9)	3602(9)	199(4)
C24	7389(4)	6458(7)	2421(6)	142(3)
C25	6453(5)	5039(9)	7253(8)	79(2)
C26	6758(4)	4128(9)	7917(7)	85(2)
N5	7274(4)	4605(7)	8506(6)	85,7(18)
C27	7753(4)	5199(8)	7924(6)	83,4(19)
C28	7476(6)	6148(10)	7310(8)	84(2)
C25'	6610(9)	4538(16)	7194(14)	85(3)
C26'	6480(7)	4955(14)	8202(9)	87(2)
N5'	7092(6)	5244(12)	8726(9)	88,7(18)
C27'	7501(7)	6051(13)	8300(9)	88(2)
C28'	7620(9)	5650(16)	7238(14)	87(3)
C29	7324(3)	4417(7)	9488(4)	109,7(19)
C30	7861(3)	4907(7)	10040(4)	112(2)
C31	8076(4)	4358(8)	10783(5)	128(2)

Таблица 6

Координаты водорода ($\times 10^4$) и параметры изотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения 1-2

Атом	x	y	z	U(eq)
H6A	6646	3067	1236	127
H6B	6709	3728	2156	127
H9	6691	3591	5761	84
H18	6790	7358	839	175
H19	5823	8293	668	199
H21	5478	7841	4229	137
H23A	4551	6982	2887	259
H23B	4381	7207	3953	259
H23C	4901	6250	3705	259
H22A	4702	9317	3034	299
H22B	5314	9777	3614	299
H22C	4710	9319	4153	299

H24A	7549	6613	3059	214
H24B	7689	6762	1973	214
H24C	7339	5615	2331	214
H25A	6133	4666	6828	95
H25B	6242	5654	7614	95
H26A	6429	3808	8321	102
H26B	6924	3477	7542	102
H27A	7955	4610	7525	100
H27B	8088	5538	8342	100
H28A	7804	6496	6919	101
H28B	7288	6770	7692	101
H25C	6206	4369	6849	102
H25D	6870	3820	7212	102
H26C	6205	5655	8174	104
H26D	6255	4335	8539	104
H27C	7910	6088	8659	106
H27D	7307	6838	8301	106
H28C	7888	6231	6926	104
H28D	7842	4889	7236	104
H30	8050	5618	9856	135
H31A	7886	3647	10965	153
H31B	8423	4669	11143	153

Таблица 7

Параметры анизотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения 1-2. Показатель коэффициента анизотропного смещения принимает вид: $2\pi^2[h^2 \cdot a^* \cdot U11 + \dots + 2 \cdot h \cdot k \cdot a^* \cdot b^* \cdot U12]$

Атом	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C11	104,2(9)	71,6(7)	94,8(9)	11,9(6)	4,1(7)	-1,6(7)
F1	91(2)	142(3)	120(3)	-12(2)	35,8(19)	-15,5(19)
F2	93(2)	156(3)	159(3)	23(3)	-15(2)	-45(2)
F3	178(3)	164(3)	101(3)	13(2)	-45(2)	-73(3)
F4	175(3)	205(4)	80(2)	-41(3)	9(2)	-65(3)
O1	116(3)	81(2)	113(3)	11(2)	-1(2)	-27(2)
O2	126(3)	181(5)	76(3)	27(3)	11(2)	-32(3)
N1	72(2)	63(2)	71(2)	3,0(17)	4,7(19)	-2,8(17)
N2	83(2)	75(2)	60(2)	12,0(19)	3,0(18)	-11(2)
N3	137(5)	136(5)	125(5)	-46(4)	7(4)	-27(4)
N4	75(2)	96(3)	59(2)	2,3(18)	5,7(19)	-17(2)
N6	97(3)	155(4)	66(3)	-17(3)	19(2)	-41(3)

N7	140(5)	166(6)	137(5)	70(5)	-27(4)	-38(4)
C1	80(3)	90(3)	85(4)	2(3)	12(3)	-4(3)
C2	72(3)	93(4)	113(4)	19(3)	-14(3)	-25(3)
C3	107(4)	109(4)	85(4)	15(3)	-33(3)	-27(4)
C4	109(4)	128(5)	55(3)	-7(3)	-6(3)	-19(3)
C5	89(3)	87(3)	62(3)	5(2)	0(3)	-11(3)
C6	75(3)	73(3)	66(3)	-1(2)	5(2)	-12(2)
C7	68(3)	76(3)	70(3)	2(2)	21(2)	0(2)
C8	77(3)	60(3)	71(3)	15(2)	7(2)	-1(2)
C9	68(3)	80(3)	62(3)	2(2)	9(2)	-2(2)
C10	68(3)	68(3)	58(2)	9,1(18)	5(2)	-3(2)
C11	64(3)	98(4)	64(3)	-4(2)	11(2)	-12(2)
C12	68(3)	84(3)	70(3)	-9(2)	9(2)	-18(2)
C13	73(3)	83(3)	82(3)	3(3)	6(2)	-15(3)
C14	69(3)	65(3)	73(3)	2(2)	20(2)	-10(2)
C15	95(4)	102(4)	88(4)	-12(3)	15(3)	-10(3)
C16	111(4)	78(3)	69(3)	15(2)	1(3)	-22(3)
C17	155(6)	101(4)	76(4)	20(3)	29(4)	-26(4)
C18	219(10)	138(6)	82(5)	28(4)	21(6)	-29(6)
C19	186(9)	200(10)	111(7)	70(6)	-19(7)	-54(8)
C20	95(4)	110(4)	90(4)	35(3)	-6(3)	-22(3)
C21	85(4)	111(5)	145(6)	29(4)	2(4)	1(3)
C23	101(5)	180(9)	239(10)	-11(7)	35(6)	-29(5)
C22	213(10)	132(7)	252(12)	30(7)	-6(9)	37(7)
C24	162(6)	114(6)	156(7)	6(4)	67(5)	10(5)
C25	72(5)	94(5)	71(5)	14(4)	9(4)	-14(4)
C26	79(5)	95(5)	81(5)	13(4)	7(4)	-16(4)
N5	92(4)	91(5)	74(4)	12(3)	8(3)	-7(4)
C27	88(5)	97(5)	65(4)	0(4)	0(4)	-16(4)
C28	87(5)	97(6)	67(5)	-2(4)	0(4)	-15(4)
C25'	90(6)	93(6)	72(6)	7(5)	12(5)	-12(5)
C26'	92(5)	95(5)	74(5)	7(4)	11(4)	-8(4)
N5'	97(4)	95(5)	75(4)	8(4)	7(3)	-9(4)
C27'	97(5)	93(5)	75(5)	8(4)	5(4)	-12(4)
C28'	95(6)	91(6)	75(6)	7(5)	3(5)	-16(5)
C29	107(5)	150(6)	72(4)	10(3)	11(3)	-23(4)
C30	138(6)	131(5)	68(4)	3(3)	-1(4)	-18(4)
C31	129(6)	164(6)	90(5)	-6(4)	9(4)	-4(5)

В результате анализа кристаллической структуры были получены следующие выводы:

Кристаллическая система соединения 1-2 является моноклинной и имеет две симметрии и один центрирующий вектор, пространственная группа C2.

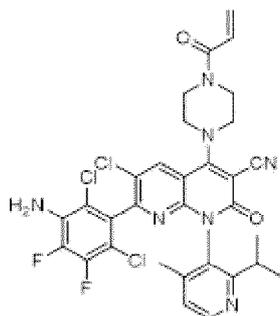
Монокристалл соединения 1-2 имеет четыре молекулы в элементарной ячейке.

Соединение 1-2 имеет одну планарную хиральность (осевую хиральность). Абсолютная конфигурация M.

Элементарная ячейка имеет два вида водородных связей, это, соответственно, O2---H6A-N6, N3---H6B-N6. Трехмерная структура цепи, пластины и сетки формируется за счет водородной связи и силы Ван-дер-Ваальса в кристалле.

Пример 2.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,6-дихлор-4,5-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 2").



Стадия 1. 2-(3,4-дифтор-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

В герметичную трубку объемом 40 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 5-бром-1,2-дифтор-3-нитробензол (207 мг, 0,38 ммоль), бис(пинаколато)диборон (2,16 г, 8,51 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,322 г, 0,44 ммоль), KOAc (1,199 г, 12,22 ммоль) и диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью ЕА/гексан (об./об.=0%-5%). В результате получали 1,528 г (сырого) 2-(3,4-дифтор-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

Стадия 2. 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали 2-(3,4-дифтор-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,489 г, 5,22 ммоль), железо (1,546 г, 27,68 ммоль), NH₄Cl (2,654 г, 49,62 ммоль), EtOH (15 мл) и H₂O (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промывали DCM (20 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате получали 0,957 г 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ЖХМС: m/z=256 [M+1]⁺.

Стадия 3. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-4,5-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,21 г, 0,41 ммоль), 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (0,279 г, 1,09 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (57 мг, 0,05 ммоль), Na₂CO₃ (206 мг, 1,94 ммоль), диоксан (5 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью ЕА/гексан (об./об.=50%-100%). В результате получали 125 мг 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-4,5-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=604 [M+1]⁺.

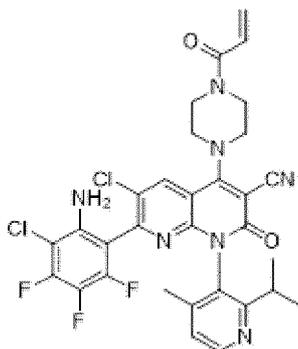
Стадия 4. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,6-дихлор-4,5-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 2").

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-4,5-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (103 мг, 170,52 мкмоль), NCS (51 мг, 381,93 мкмоль) и DMA (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя смесью CH₃CN/H₂O (об./об.=7/1). В результате получали 30 мг (26%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,6-дихлор-4,5-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 2"). ЖХМС: m/z=672 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,29-7,15 (м, 1H), 6,87 (дд, J=16,8, 10,6 Гц, 1H), 6,30 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,83 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,30-3,77 (м, 8H), 2,85-2,66 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,01 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 3.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 3").



Стадия 1. 2-бром-3,4,5-трифторанилин.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-бром-3,4,5-трифтор-1-нитробензол (2,64 г, 10,31 ммоль), железо (5,71 г, 102,25 ммоль), хлорид аммония (5,67 г, 106,00 ммоль), этанол (25 мл) и воду (25 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры 55°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остатки растворяли в этаноле (30 мл) и помещали на C₁₈ колонку, элюируя смесью CH₃CN/H₂O (об./об.=9:1). В результате получали 1,33 г (57%) of 2-бром-3,4,5-трифторанилина. ЖХМС: m/z=226, 228 [M+1]⁺.

Стадия 2. 3,4,5-трифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

В герметичную трубку объемом 40 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-3,4,5-трифторанилин (2,99 г, 13,23 ммоль), бис(пинаколато)диборон(10,20 г, 40,17 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,98 г, 1,34 ммоль), KOAc (4,18 г, 42,59 ммоль) и диоксан (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=0%-10%). В результате получали 5,34 г (сырого) 3,4,5-трифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина.

Стадия 3. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(6-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,547 г, 1,08 ммоль), 3,4,5-трифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (0,279 г, 1,09 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,376 г, 5,04 ммоль), Na₂CO₃ (0,347 г, 3,27 ммоль), диоксан (5 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=50%-100%). В результате получали 115 мг 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(6-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=622 [M+1]⁺.

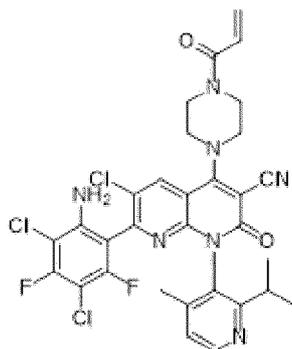
Стадия 4. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 3").

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(6-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (100 мг, 160,76 мкмоль), NCS (0,035 г, 262,11 мкмоль) и AcOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при температуре 35°C и в течение 15 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя смесью CH₃CN/H₂O (об./об.=6/1). В результате получали 6 мг (5%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 3") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=656 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66-8,51 (м, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=16,8, 10,7 Гц, 1H), 6,31 (д, J=16,7 Гц, 1H), 5,84 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,06-3,92 (м, 8H), 2,84-2,62 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 3H), 1,17 (дд, J=9,6, 7,0 Гц, 3H), 1,06-0,94 (м, 3H).

Пример 4.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,5-дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 4").



Стадия 1. 3,5-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

В герметичную трубку объемом 100 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-3,5-дифторанилин (3,01 г, 14,47 ммоль), бис(пинаколато)диборон (6,46 г, 25,43 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,03 г, 1,41 ммоль), KOAc (4,20 г, 42,83 ммоль), диоксан (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=1/19). В результате получали 6,01 г (сырого) 3,5-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в виде масла желтого цвета. ЖХМС: m/z=256 [M+1]⁺.

Стадия 2. трет-бутил 4-(7-(2-амино-4,6-дифторфенил)-6-хлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В герметичную трубку объемом 100 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 3,5-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (5,86 г, 23,00 ммоль), трет-бутил 4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,29 г, 2,31 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,73 г, 0,63 ммоль), Na₂CO₃ (0,84 г, 7,89 ммоль), диоксан (15 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=1/1). В результате получали 1,42 г (сырого) трет-бутил 4-(7-(2-амино-4,6-дифторфенил)-6-хлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=650 [M+1]⁺.

Стадия 3. трет-бутил 4-(7-(2-амино-3,5-дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил 4-(7-(2-амино-4,6-дифторфенил)-6-хлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,21 г, 1,87 ммоль), NCS (0,49 г, 3,73 ммоль) и AcOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=1/1). В результате получали 0,53 г (сырого) трет-бутил 4-(7-(2-амино-3,5-дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=718 [M+1]⁺.

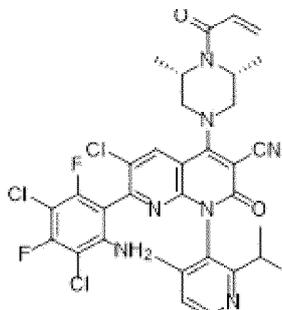
Стадия 4. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,5-дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 4")

В круглодонную колбу объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил 4-(7-(2-амино-3,5-дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,53 г, 0,73 ммоль), TФУ (5 мл) и DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (10 мл) в круглодонной колбе объемом 25 мл. Добавляли DIEA (1,22 г, 9,48 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли акрилоилхлорид (0,08 г, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O (об./об.=7/3)). В результате получали 239 мг (50% за две стадии) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,5-дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 4") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=672 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,87 (дд, J=16,1, 11,1 Гц, 1H), 6,31 (д, J=16,3 Гц, 1H), 5,84 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,25-3,75 (м, 8H), 2,85-2,60 (м, 1H), 2,14-1,88 (м, 3H), 1,25-0,87 (м, 6H).

Пример 5.

4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,5-дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 5").



Стадия 1. 4-((3R,5S)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение D).

В круглодонную колбу объемом 500 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (6,21 г, 15,95 ммоль), POCl_3 (6,88 г, 48,87 ммоль), DIEA (6,80 г, 52,61 ммоль) и ацетонитрил (100 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. В результате получали 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил, который напрямую использовали на следующей стадии.

В круглодонную колбу объемом 500 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (сырой), DIEA (6,80 г, 52,61 ммоль) и ацетонитрил (100 мл), добавляли (2S,6R)-2,6-диметилпиперазин (2,17 г, 19,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали в вакууме и наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=2/1). В результате получали 4,30 г (50%-ный выход) 4-((3R,5S)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=539 [M+1]^+$.

Стадия 2. 3,5-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

В герметичную трубку объемом 40 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-3,5-дифторанилин (2,06 г, 9,91 ммоль), бис(пинаколато)диборон (4,95 г, 19,49 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (809 мг, 1,11 ммоль), KOAc (2,23 г, 22,69 ммоль), диоксан (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток помещали на C_{18} колонку, элюируя смесью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (об./об.=5%-100%). В результате получали 1,19 г 3,5-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ЖХМС: $m/z=256 [M+1]^+$.

Стадия 3. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 20 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил (0,196 г, 0,36 ммоль), 3,5-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (0,27 г, 1,06 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (78 мг, 0,07 ммоль), Na_2CO_3 (207 мг, 1,95 ммоль), диоксан (5 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=50%-100%). В результате получали 223 мг 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=632 [M+1]^+$.

Стадия 4. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,5-дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил "соединение 5").

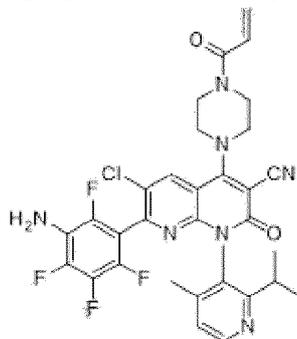
В круглодонную колбу объемом 20 мл помещали 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил (223 мг, 0,35 ммоль), NCS (98 мг, 0,73 ммоль) и HOAc (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Реакционную смесь нагревали до температуры 45°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_4HCO_3) (об./об.=2/1). В результате получали 55 мг (22%) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,5-

дихлор-4,6-дифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила ("соединение 5") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=700 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (с, 1H), 8,43 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,95-6,82 (м, 1H), 6,33 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 5,84 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,13-3,92 (м, 2H), 3,84 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 2,80-2,60 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 3H), 1,72-1,59 (м, 6H), 1,25-1,10 (м, 3H), 1,10-0,89 (м, 3H).

Пример 6.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 6").



Стадия 1. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-7-(трибутилстаннил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 30 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (1,039 г, 2,04 ммоль), 1,1,1,2,2,2-Нехабутил-дистаннан (4,124 г, 7,11 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,566 г, 0,49 ммоль) и диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 1 дня. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью ЕА/гексан (об./об.=2/1). В результате получали 273 мг (17%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-7-(трибутилстаннил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=767 [M+1]^+$.

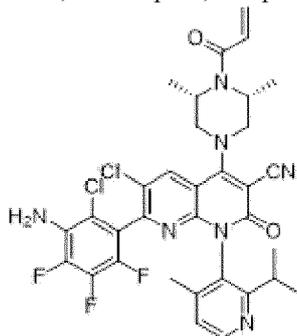
Стадия 2. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 6").

В круглодонную колбу объемом 25 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-7-(трибутилстаннил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,272 г, 0,36 ммоль), 2,3,4,6-тетрафтор-5-йоданилин (0,630 г, 2,17 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,187 г, 0,16 ммоль), йодид меди (0,294 г, 1,54 ммоль), диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 1 дня. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя смесью АСН/Н₂О (об./об.=1/2). В результате получали 6 мг (3%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 6") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=640 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (с, 1H), 8,42 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 1H), 6,87 (дд, $J=16,7, 10,6$ Гц, 1H), 6,30 (дд, $J=16,8, 1,7$ Гц, 1H), 5,83 (дд, $J=10,6, 1,8$ Гц, 1H), 4,08-3,87 (м, 8H), 2,79-2,62 (м, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,17 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 7.

4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 7").



Стадия 1. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 30 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,822 г, 1,52 ммоль), (5-амино-2,3,4-трифторфенил)бороновую кислоту (0,608 г, 2,23 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,650 г, 0,56 ммоль), Na₂CO₃ (0,575 г, 5,43 ммоль), диоксан (10 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=2/1). В результате получали 1,079 г (91%) of 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=650 [M+1]⁺.

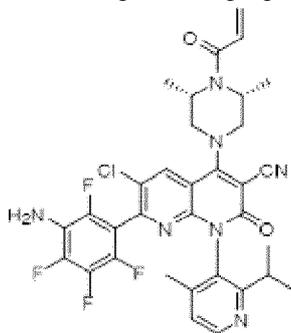
Стадия 2. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 7").

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,622 г, 0,96 ммоль), NCS (0,703 г, 5,27 ммоль) и AcOH (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 дней. Затем реакцию гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O (об./об.=6/4)). В результате получали 35 мг (5%) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 7") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=684 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,83 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 1H), 6,88 (дд, J=16,7, 10,7 Гц, 1H), 6,32 (д, J=16,5 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=10,6, 2,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,06-3,73 (м, 4H), 2,82-2,69 (м, 1H), 2,10-1,94 (м, 3H), 1,63-1,35 (м, 6H), 1,17 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,06-0,89 (м, 3H).

Пример 8.

4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 8").



Стадия 1. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 6,7-дихлор-4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (6,503 г, 13,39 ммоль), DIEA (5,21 г, 40,31 ммоль), DCM (6 мл) и акрилоилхлорид (1,18 г, 13,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=1/1). В результате получали 1,80 г (сырого) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=539 [M+1]⁺.

Стадия 2. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-7-(трибутилстаннил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (1,77 г, 3,28 ммоль), гексабутилдистаннан (23,85 г, 6,64 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,26 г, 0,23 ммоль) и диоксан (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=2/1). В результате получали 0,52 г (сырого) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-

метилпиридин-3-ил)-2-оксо-7-(трибутилстаннил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=795 [M+1]^+$.

Стадия 3. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 8").

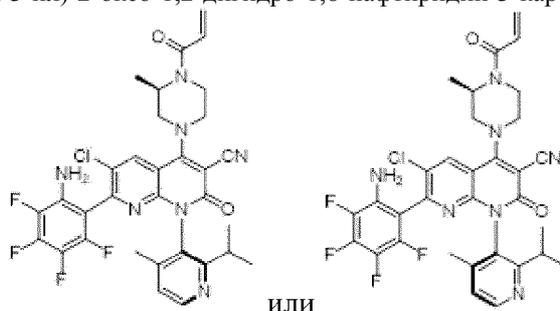
В круглодонную колбу объемом 20 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-7-(трибутилстаннил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,40 г, 0,51 ммоль), 2,3,4,6-тетрафтор-5-йоданилин (0,27 г, 0,93 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,27 г, 0,23 ммоль), CuI (0,40 г, 2,11 ммоль), DMA (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O (об./об.=7/3)). В результате получали 8 мг (2,3% за две стадии) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 8") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=668 [M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,73 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 6,79 (дд, J=16,7, 10,7 Гц, 1H), 6,23 (дд, J=16,7, 2,0 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=10,6, 2,0 Гц, 1H), 4,73-4,58 (м, 2H), 3,95-3,70 (м, 4H), 2,66-2,57 (м, 1H), 1,93 (д, J=8,4 Гц, 3H), 1,55-1,57 (м, 6H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,89 (д, J=5,7 Гц, 3H).

Пример 9.

(P)-4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил или

(M)-4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 9").



или

Стадия 1. 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и выдержанную в инертной атмосфере азота, помещали 2-циано-N-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-3-оксо-3-(2,5,6-трихлорпиридин-3-ил)пропанамид (5,89 г, 13,83 ммоль) и ТГФ (70 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре. Затем порциями добавляли NaN (2,73 г, 68,25 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 100 мл воды и доводили pH до 7 с помощью AcOH. Полученный твердый продукт фильтровали и сушили в вакууме с получением 5,85 г (108% за две стадии) 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=389 [M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,89 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,01-2,88 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Смесь атропоизомеров 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (10,59 г, "промежуточное соединение В", несколько партий) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IC, 3,0×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза, IPA/ACN=1/1(об./об.); Длина волны обнаружения, УФ 210 нм. В результате получали 4,99 г (47%) 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "промежуточное соединение В-1", М или Р атропоизомер) в виде твердого вещества коричневого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 1H), 2,76-2,61 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H).

И 4,60 г (43%) 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер второго элюирования, "промежуточное соединение В-2", Р или М атропоизомер) в виде твердого вещества коричневого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,079-1,00(м, 3H).

Стадия 2. трет-бутил (R)-4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-

дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (один изомер).

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продуемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (изомер первого элюирования со стадии 1) (1,05 г, 2,71 ммоль), POCl_3 (2,04 г, 13,27 ммоль), DIEA (3,09 г, 23,93 ммоль) и ацетонитрил (20 мл). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. В результате получали 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил, который напрямую использовали на следующей стадии.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продуемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (сырой) и ацетонитрил (10 мл), DIEA (3,09 г, 23,93 ммоль) и добавляли трет-бутил (R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (507 мг, 2,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=5/4). В результате получали 0,95 г (65% за две стадии) трет-бутил (R)-4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (один изомер, P или M) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХМС: $m/z=571 [M+1]^+$.

Стадия 3. (R)-4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продуемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил (R)-4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (P или M изомер, 1,01 г, 1,767 ммоль), DCM (8 мл) и ТФУ (4,605 г, 40,386 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. В круглодонной колбе объемом 50 мл остаток растворяли в DCM (10 мл), добавляли триэтиламин (1,30 г, 12,85 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли акрилоилхлорид (0,23 г, 2,541 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (об./об.=3/2). В результате получали 1,46 г (сырого) (R)-4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (P или M изомер) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=525 [M+1]^+$.

Стадия 4. 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (P или M изомер, "соединение 9").

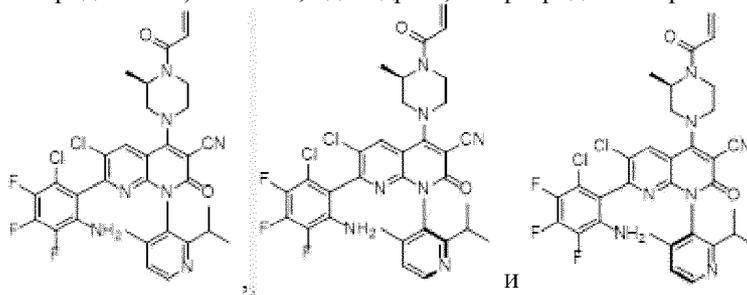
В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (R)-4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (P или M изомер, 1,64 г, 3,11 ммоль), (2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)бороновую кислоту (1,37 г, 6,57 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,37 г, 315,86 мкмоль), Na_2CO_3 (1,11 г, 10,49 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (2 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 30 мин. В течение 3 ч добавляли три партии (2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)бороновой кислоты (2,84 г, 13,59 ммоль). После завершения реакции реакционную смесь упаривали в вакууме и наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=7/3), сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя смесью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (об./об.=3/2), в результате получали (784 мг, 38,50%) 7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метил-3-пиридил)-4-[(3R)-3-метил-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (P или M изомер, "соединение 9") в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС: $m/z=654 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,42-8,31 (м, 1H), 7,23 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=16,7, 10,7$ Гц, 1H), 6,20 (дд, $J=16,7, 1,8$ Гц, 1H), 5,73 (дд, $J=10,6, 1,9$ Гц, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,18-4,10 (м, 2H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,65-3,54 (м, 2H), 2,64-2,51 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 3H), 1,44-1,30 (м, 3H), 1,10-1,03 (м, 3H), 0,96-0,81 (м, 3H).

Пример 10.

4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 10"),
(P)-4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил и
(M)-4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-

(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.



Стадия 1. (R)-4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу объемом 20 мл помещали (R)-4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (1,114 г, 2,12 ммоль), (2-амино-3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту (0,787 г, 4,12 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,527 г, 0,45 ммоль), Na₂CO₃ (0,652 г, 6,15 ммоль), диоксан (15 мл) и воду (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ CH₃CN/H₂O (0,05% NH₄HCO₃) (об./об.=2/1). В результате получали 1,941 г (69%) of (R)-4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=636 [M+1]⁺.

Стадия 2. 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 10").

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (R)-4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (1,904 г, 3,00 ммоль), NCS (0,946 г, 6,17 ммоль) и AcOH (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 дня. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O) (об./об.=6/4). В результате получали 0,497 г (25%) 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 10") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=670 [M+1]⁺.

Стадия 3. 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (первый элюируемый изомер, "соединение 10-1") и 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (второй элюируемый изомер, "соединение 10-2").

Смесь атропоизомеров 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (495 мг) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, CHIRAL ART Cellulose-SB, 3 см×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, (Hex:DCM=3:1): EtOH(об./об.=90:10); длина волны обнаружения, УФ 220 нм. В результате получали 204 мг (41,21%) 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "соединение 10-1") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=670 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (с, 1H), 8,41 (дд, J=5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=16,7, 10,7 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=16,8, 1,8 Гц, 1H), 5,82 (дд, J=10,6, 1,9 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,29-4,22 (м, 1H), 4,09-3,90 (м, 2H), 3,62 (с, 1H), 2,89-2,70 (м, 1H), 1,95 (д, J=12,6 Гц, 3H), 1,45 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,18 (т, J=8,0 Гц, 3H), 1,00 (дд, J=12,5, 6,8 Гц, 3H).

И 170 мг (28,34%) 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-хлор-3,4,5-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (изомер второго элюирования, "соединение 10-2") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=670 [M+1]⁺.

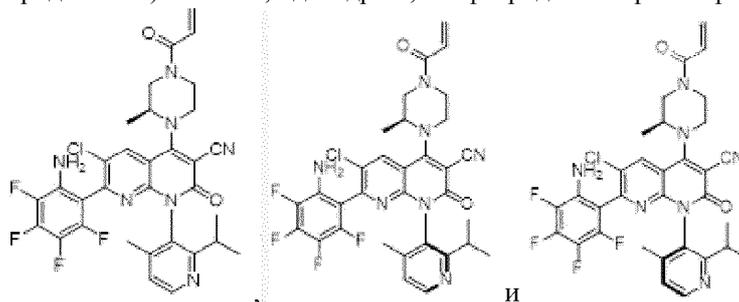
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,34-7,17 (м, 1H), 6,85 (дд, J=16,7, 10,7 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=16,8, 1,8 Гц, 1H), 5,82 (дд, J=10,6, 1,9 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,73-3,56 (м, 1H), 2,77-2,49 (м, 1H), 2,05 (д, J=10,4 Гц, 3H), 1,46 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,16 (дд, J=6,8, 1,3 Гц, 3H), 1,06-0,84 (м, 3H).

Пример 11.

4-(S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 11"),

(P)-4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-

изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил и
(М)-4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-
изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.



Стадия 1. 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-
изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 11").

В круглодонную колбу объемом 20 мл помещали (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6,7-
дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,311
г, 0,59 ммоль), (2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)бороновую кислоту (0,512 г, 1,49 ммоль), Pd(PPh₃)₄
(0,085 г, 0,073 ммоль), Na₂CO₃ (0,126 г, 1,19 ммоль), диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь
перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали
в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ CH₃CN/H₂O (0,05% NH₄HCO₃) (об./об.=2/1). В ре-
зультате получали 135 мг (35%) 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-
тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-
карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета ("соединение 11"). ЖХМС: m/z=654 [M+1]⁺.

Стадия 2. 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-
(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (первый элюи-
руемый изомер, "соединение 11-1") и 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-
тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-
карбонитрил (второй элюируемый изомер, "соединение 11-2").

Смесь атропоизомеров 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфе-
нил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила
(135 мг) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, СНИ-
RALPAK IF, 2 см×25 см, 5 мкм подвижная фаза, ((Hex:DCM=3:1):IPA=80:20; длина волны обнаружения,
УФ 220 нм. В результате получали 67 мг (49%) 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-
3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-
нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "соединение 11-1") в виде твердого вещества
желтого цвета. ЖХМС: m/z=654 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,43-8,44 (м, 1H), 7,26 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,02-6,77 (м, 1H),
6,33 (д, J=16,2 Гц, 1H), 5,85 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,67-4,39 (м, 2H), 4,17-4,18 (м, 3H), 3,78-3,56 (м, 2H), 2,81-
2,83 (м, 1H), 1,93-1,94 (м, 3H), 1,38-1,40 (м, 3H), 1,18-1,19 (м, 3H), 1,01-1,04 (м, 3H).

И 61 мг (45%) 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-
хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер
второго элюирования, "соединение 11-2") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=654
[M+1]⁺.

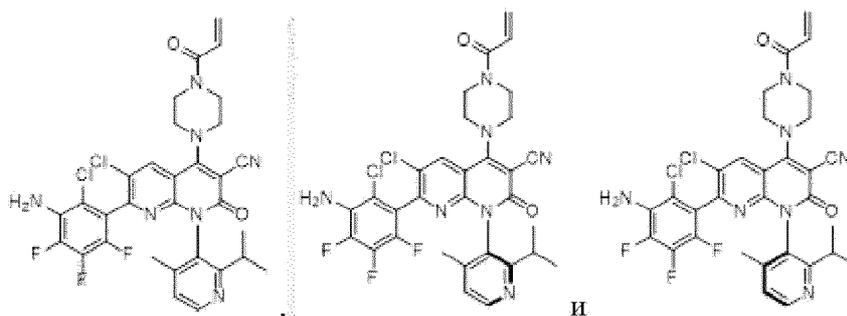
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,53 (с, 1H), 8,43-8,44 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,85-6,86 (м, 1H), 6,33
(д, J=15,3 Гц, 1H), 5,85 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,53-4,54 (м, 2H), 4,16-4,17 (м, 3H), 3,65-3,67 (м, 2H), 2,58-2,59
(м, 1H), 2,16-2,02 (м, 3H), 1,38-1,40 (м, 3H), 1,19-1,11 (м, 3H), 0,98-0,99 (м, 3H).

Пример 12.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-
метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 12"),

(P)-4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-
4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил и

(M)-4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-
4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.



Стадия 1. 2,3,4-трифтор-1-йод-5-нитробензол.

В трехгорлую колбу объемом 250 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 1,2,3-трифтор-4-нитробензол (4,98 г, 28,12 ммоль), N-йодсукцинимид (15,99 г, 71,07 ммоль), трифторметансульфоновую кислоту (25 мл) и перемешивали. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию медленно гасили добавлением воды (200 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (2×100 мл), органические слои объединяли, промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, остаток концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали на колонке C₁₈, элюируя смесью ACN/H₂O (об./об.=0%~100%). В результате получали 4,66 г (54,69%-ный выход) 2,3,4-трифтор-1-йод-5-нитробензола.

Стадия 2. 2,3,4-трифтор-5-йоданилин.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и выдержанную в инертной атмосфере азота, помещали 2,3,4-трифтор-1-йод-5-нитробензол (4,66 г, 15,38 ммоль), Fe железо (5,02 г, 89,93 ммоль), хлорид аммония (8,57 г, 160,25 ммоль), EtOH (30 мл) и воду (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 55°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и слой на фильтре промывали EA (2×20 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Полученный раствор концентрировали в вакууме и наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/гексан (об./об.=1/1). В результате получали 3,69 г (87%-ный выход) 2,3,4-трифтор-5-йоданилина в виде масла желтого цвета. ЖХМС: m/z=274 [M+1]⁺.

Стадия 3. (5-амино-2,3,4-трифторфенил)бороновая кислота.

В герметичную трубку объемом 250 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2,3,4-трифтор-5-йоданилин (2,09 г, 7,67 ммоль), бис(пинаколато)диборон (9,46 г, 37,25 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,06 г, 1,45 ммоль), KOAc (5,10 г, 52,00 ммоль) и NMP (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 95°C в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора карбоната натрия (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор экстрагировали EA (3×100 мл), органические слои объединяли, затем промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, остаток концентрировали в вакууме. Затем полученный сырой продукт очищали на колонке C₁₈, элюируя смесью ACN/H₂O (об./об.=30%~50%). В результате получали 1,48 г (106%-ный выход) (5-амино-2,3,4-трифторфенил)бороновую кислоту в виде масла желтого цвета. ЖХМС: m/z=192 [M+1]⁺.

Стадия 4. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 40 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,68 г, 1,34 ммоль), (5-амино-2,3,4-трифторфенил)бороновую кислоту (0,51 г, 2,67 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,31 г, 0,27 ммоль), Na₂CO₃ (0,41 г, 3,86 ммоль), диоксан (20 мл) и воду (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и этилацетатом (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (1×50 мл), органические слои объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали на колонке C₁₈, элюируя смесью ACN/H₂O (об./об.=0%~60%). В результате получали 0,15 г (18%-ный выход) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=622 [M+1]⁺.

Стадия 5. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 12").

В герметичную трубку объемом 8 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,15 г, 0,25 ммоль), NCS (0,10 г, 0,77 ммоль) и AcOH (4 мл). Смесь перемешивали в течение в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната

натрия (2×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали на колонке C₁₈, элюируя смесью ACN/H₂O(0,15% NH₄HCO₃) (об./об.=30%~80%). В результате получали 21 мг (13%-ный выход) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 12") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=656 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,23 (т, J=4,6 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,20 (дд, J=16,6, 2,3 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,77 (дд, J=10,4, 2,2 Гц, 1H), 4,29-3,50 (м, 8H), 3,72-3,66 (м, 1H), 1,89 (д, J=10,7 Гц, 3H), 1,08 (дд, J=6,6, 2,4 Гц, 3H), 0,97-0,77 (м, 3H).

Стадия 6. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (первый элюируемый изомер, "соединение 12-1") и 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (второй элюируемый изомер, "соединение 12-2").

Смесь атропоизомеров 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (110 мг, несколько партий) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, CHIRAL ART Cellulose-SB, 3 см×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, (Hex:DCM=3:1); EtOH (об./об.=95:5); длина волны обнаружения, УФ 220 нм. В результате получали 53 мг (48,18%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "соединение 12-1") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=656 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,44 (дд, J=4,9, 1,5 Гц, 1H), 7,24 (т, J=4,8 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=16,7, 10,4 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=16,6, 2,4 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,77 (дд, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,25-2,64 (д, J=27,7 Гц, 8H), 2,78-2,60 (м, 1H), 1,89 (д, J=10,4 Гц, 3H), 1,12-1,01 (м, 3H), 0,97-0,83 (м, 3H).

И 51 мг (46,36%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер второго элюирования, "соединение 12-2") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=656 [M+1]⁺.

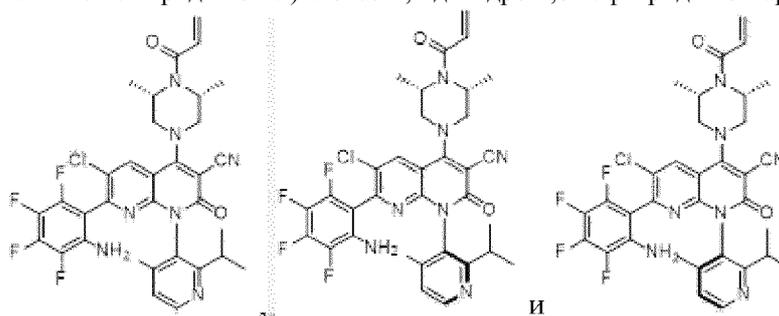
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J=4,7 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=16,6, 10,4 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=16,6, 2,5 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,77 (дд, J=10,3, 2,4 Гц, 1H), 3,89 (д, J=25,8 Гц, 8H), 2,73-2,64 (м, 1H), 1,89 (д, J=10,5 Гц, 3H), 1,08 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 3H), 0,90 (дд, J=19,2, 6,7 Гц, 3H).

Пример 13.

4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 13"),

(P)-4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил и

(M)-4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.



Стадия 1. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 13").

В круглодонную колбу объемом 20 мл помещали 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,312 г, 0,58 ммоль), 2,3,4,5-тетрафтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (0,601 г, 2,07 ммоль), Pd(pph₃)₄ (0,125 г, 0,11 ммоль), Na₂CO₃ (0,189 г, 1,78 ммоль), диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ CH₃CN/H₂O (0,05% NH₄HCO₃) (об./об.=2/1). В результате получали 0,132 г (34%) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 13") в виде твердого вещества

желтого цвета. ЖХМС: $m/z=668$ $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,94-6,81 (м, 1H), 6,33 (д, $J=16,6$ Гц, 1H), 5,84 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,09-3,95 (м, 2H), 3,95-3,81 (м, 2H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,33-2,18 (м, 3H), 1,68-1,59 (м, 6H), 1,36-1,24 (м, 3H), 1,23-1,09 (м, 3H).

Стадия 2. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (первый элюируемый изомер, "соединение 13-1") и 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (второй элюируемый изомер, "соединение 13-2").

Смесь атропоизомеров 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (930 мг, несколько партий) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, CHIRALPAK IA, 3 см×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Hex:EtOH=80:20; длина волны обнаружения, УФ 220 нм. В результате получали 424 мг (45,59%) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "соединение 13-1") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=668$ $[M+1]^+$.

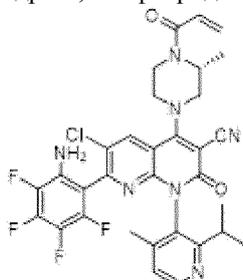
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (с, 1H), 8,52 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=16,7, 10,6$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J=16,7, 1,9$ Гц, 1H), 5,84 (дд, $J=10,6, 1,9$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,10-3,94 (м, 2H), 3,91-3,79 (м, 2H), 2,81-2,83 (м, 1H), 2,08-2,10 (м, 3H), 1,65 (т, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,26-1,19 (м, 3H), 1,01-1,02 (м, 3H).

И 372 мг (40,00%) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер второго элюирования, "соединение 13-2") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=668$ $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (с, 1H), 8,52 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=16,7, 10,6$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J=16,7, 1,9$ Гц, 1H), 5,84 (дд, $J=10,6, 1,9$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,10-3,94 (м, 2H), 3,91-3,79 (м, 2H), 2,82-2,83 (м, 1H), 2,09-2,11 (м, 3H), 1,65 (т, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,26-1,19 (м, 3H), 1,04-1,06 (м, 3H).

Пример 14.

4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 14").



Стадия 1. 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 14").

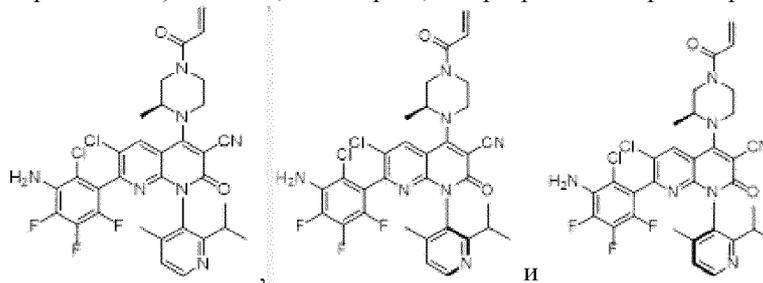
В герметичную трубку объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (R)-4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (353 мг, 0,67 ммоль), 2,3,4,5-тетрафтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (604 мг, 2,08 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (185 мг, 0,16 ммоль), Na_2CO_3 (235 мг, 2,22 ммоль), диоксан (7 мл) и воду (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (об./об.=7/3)). В результате получали 29 мг (7%-ый выход) 4-((R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-3,4,5,6-тетрафторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 14") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=654$ $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (д, $J=52,4$ Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,96-6,66 (м, 1H), 6,29 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,70-4,43 (м, 1H), 4,18-4,08 (м, 4H), 3,70-3,60 (м, 2H), 2,82-2,48 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,48-1,40 (м, 3H), 1,24-0,84 (м, 6H).

Пример 15.

4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 15"),
(P)-4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-

изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил и
(М)-4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.



Стадия 1. (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу объемом 20 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,310 г, 0,59 ммоль), (5-амино-2,3,4-трифторфенил)бороновую кислоту (0,285 г, 1,49 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,085 г, 0,073 ммоль), Na₂CO₃ (0,126 г, 1,19 ммоль), диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ CH₃CN/H₂O (0,05% NH₄HCO₃) (об./об.=2/1). В результате получали 135 мг (35%) (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=636 [M+1]⁺.

Стадия 2. 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение 15").

В герметичную трубку объемом 8 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (S)-4-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(5-амино-2,3,4-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (0,123 г, 193,376 мкмоль), NCS (0,053 г, 396,906 мкмоль) и AcOH (2 мл). Смесь перемешивали в течение в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали на колонке C₁₈, элюируя смесью ACN/H₂O (0,15% NH₄HCO₃) (об./об.=30%–80%). В результате получали 55 мг (42%-ный выход) 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение 15") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=670 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (с, 1H), 8,41 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=11,5, 5,9 Гц, 1H), 6,98-6,74 (м, 1H), 6,33 (д, J=16,3 Гц, 1H), 5,84 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,69-3,97 (м, 5H), 3,78-3,52 (м, 2H), 2,86-2,56 (м, 1H), 2,12-1,88 (м, 3H), 1,47-1,30 (м, 3H), 1,25-1,10 (м, 3H), 1,07-0,88 (м, 3H).

Стадия 2. 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (первый элюируемый изомер, "соединение 15-1") и 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (второй элюируемый изомер, "соединение 15-2").

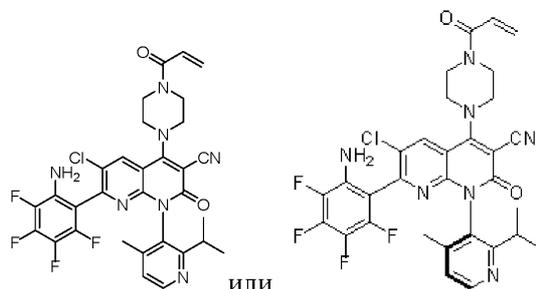
Смесь атропоизомеров 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (53 мг) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, CHIRALPAK IF, 2 см×25 см, 5 мкм подвижная фаза, (Hex:DCM=3:1):EtOH(об./об.=9:1); длина волны обнаружения, УФ 220 нм. В результате получали 20 мг (49%) 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "соединение 15-1") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=670 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J=4,9 Гц, 1H), 6,99-6,79 (м, 1H), 6,35 (д, J=18,0 Гц, 1H), 5,87 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,68-4,06 (м, 5H), 3,78-3,56 (м, 2H), 2,69-2,56 (м, 1H), 2,09 (д, J=9,8 Гц, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (дд, J=18,6, 6,8 Гц, 3H).

И 17 мг (45%) of 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(3-амино-2-хлор-4,5,6-трифторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер второго элюирования, "соединение 15-2") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=670 [M+1]⁺.

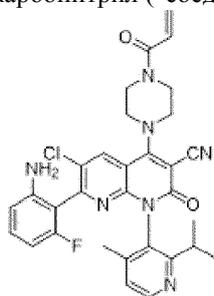
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J=5,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J=27,5 Гц, 1H), 6,97-6,80 (м, 1H), 5,87 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,65-4,05 (м, 5H), 3,78-3,57 (м, 2H), 2,88-2,78 (м, 1H), 1,95 (д, J=12,5 Гц, 3H), 1,44-1,34 (м, 3H), 1,22 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,03 (дд, J=11,9, 6,8 Гц, 3H).

Следующие соединения могут быть синтезированы с использованием методов, аналогичных описанным в приведенных выше примерах: примерах:



Пример А.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-фторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение А").



Соединение А

Стадия 1. 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 6,7-дихлор-4-гидрокси-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (980 мг, 2,51 ммоль), POCl₃ (1150 мг, 7,50 ммоль), DIEA (1,32 г, 10,21 ммоль) и ацетонитрил (12 мл). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. В результате получали 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил, который напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2. трет-бутил 4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4,6,7-трихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (1,20 г, сырой), ацетонитрил (20 мл), DIEA (660 мг, 5,10 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (0,57 г, 3,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью ЕА/гексан (об./об.=30%~70%). В результате получали 0,92 г (65% за две стадии) трет-бутил 4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: m/z=557 [M+1]⁺.

Стадия 3. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 50 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил 4-(6,7-дихлор-3-циано-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (920 мг, 1,65 ммоль), ТФУ (4 мл) и DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (15 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл, затем добавляли DIEA (1,02 г, 10,08 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли акрилоилхлорид (190 мг, 2,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл),

органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью ЕА/гексан (об./об.=40%~80%). В результате получали 0,86 г (сырого) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=511$ $[\text{M}+1]^+$.

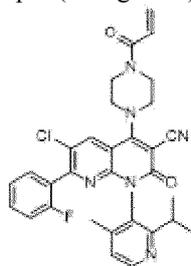
Стадия 4. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-фторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("соединение А").

В герметичную трубку объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (99 мг, 0,19 ммоль), 3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (78 мг, 0,33 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44 мг, 0,03 ммоль), Na_2CO_3 (65 мг, 0,61 ммоль), диоксан (4 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (об.:об.=1/1). В результате получали 12 мг (10%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-фторфенил)-6-хлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("соединение А") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=586$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,46 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J=16,7, 10,6$ Гц, 1H), 6,56-6,49 (м, 1H), 6,38-6,30 (м, 2H), 5,90-5,81 (м, 1H), 4,18-3,84 (м, 8H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,08-1,98 (м, 3H), 1,19 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,10-0,93 (м, 3H).

Amgen 6.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("Amgen 6").



Amgen 6

Стадия 1. 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 8 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (75 мг, 0,15 ммоль), (2-фторфенил)бороновую кислоту (56 мг, 0,40 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 мг, 34,17 мкмоль), Na_2CO_3 (69 мг, 0,65 ммоль), диоксан (1 мл) и воду (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке из силикагеля, элюируя смесью ЕА/гексан (об./об.=7/3). Собранную жидкость концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (об./об.=3/2). В результате получали 22 мг 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("Amgen 6") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=571$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,43 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,32-7,13 (м, 4H), 6,89 (дд, $J=16,7, 10,6$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=16,7$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,15-3,90 (м, 8H), 2,79-2,65 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

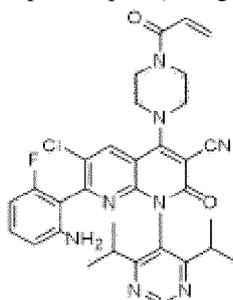
Смесь атропоизомеров 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (1,59 г) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, CHIRAL Cellulose-SB, 3 см×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, CO_2 , ПА:ACN=1:1; детектор, УФ 254 нм. В результате получали 739 мг (46%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "Amgen 6-1") в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХМС: $m/z=571$ $[\text{M}+1]^+$.

И 709 мг (45%) 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер второго элюирования, "Amgen 6.2") в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХМС: $m/z=571$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (с, 1H), 8,41 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,52-7,37 (м, 1H), 7,30-7,08 (м, 4H), 6,87 (дд, $J=16,8, 10,6$ Гц, 1H), 6,38-6,24 (м, 1H), 5,83 (дд, $J=10,6, 1,8$ Гц, 1H), 4,09-3,82 (м, 8H), 2,78-2,63 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,16 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Amgen 6.3.

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-фторфенил)-6-хлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("Amgen 6.3").



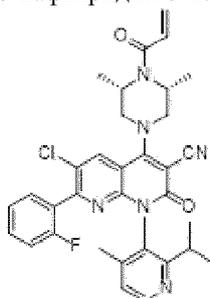
Amgen 6.3

4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-амино-6-фторфенил)-6-хлор-1-(4,6-диизопропилпиримидин-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("Amgen 6.3") получали по предыдущему способу в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=615 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,05 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J=16,6, 10,4$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,31 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,21 (дд, $J=16,7, 2,4$ Гц, 1H), 5,77 (дд, $J=10,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,90 (м, 8H), 2,90-2,74 (м, 1H), 2,70-2,55 (м, 1H), 1,07 (дд, $J=12,2, 6,7$ Гц, 6H), 1,00 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,86 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Amgen 7.3.

4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиримидин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил ("Amgen 7.3").



Amgen 7.3

Стадия 1. 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиримидин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

В герметичную трубку объемом 20 мл, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6,7-дихлор-1-(2-изопропил-4-метилпиримидин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (109 мг, 0,20 ммоль), ((2-фторфенил)бороновую кислоту (110 мг, 0,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (85 мг, 0,073 ммоль), Na_2CO_3 (69 мг, 0,65 ммоль), диоксан (6 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 4 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (об./об.=1/1)). В результате получали 31 мг (26% за две стадии) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиримидин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила ("Amgen 7.3") в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: $m/z=599 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (с, 1H), 8,44 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=8,4, 4,6$ Гц, 1H), 7,40-7,22 (м, 4H), 6,98-6,85 (м, 1H), 6,35 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,14-3,79 (м, 4H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,68 (д, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,01 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Смесь атропоизомеров 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиримидин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (1,48 г) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, CHIRAL Cellulose-SB, 3 см×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Hex/EtOH=(об./об.=50/50); длина волны обнаружения, УФ 254 нм. В результате получали 625 мг (42%) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиримидин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер первого элюирования, "Amgen 7.3-1") в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХМС: $m/z=599 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,68 (с, 1H), 8,32 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 1H), 7,23-7,01 (м, 4H),

6,78 (дд, J=16,7, 10,6 Гц, 1H), 6,22 (дд, J=16,7, 1,9 Гц, 1H), 5,73 (дд, J=10,6, 1,9 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,99-3,83 (м, 2H), 3,74 -3,72 (м, 2H), 2,63-2,61 (м, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,55 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,10-1,08 (м, 3H), 0,90-0,89 (м, 3H).

И 669 мг (45%) 4-((3S,5R)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрила (изомер второго элюирования, "Amgen 7.3-2") в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХМС: m/z=599 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,80 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,57-7,41 (м, 1H), 7,37-7,07 (м, 4H), 6,90 (дд, J=16,7, 10,6 Гц, 1H), 6,34 (дд, J=16,7, 1,9 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=10,6, 1,9 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,86-3,84 (м, 2H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,68-1,66 (м, 6H), 1,12-1,10 (м, 3H), 0,91-0,89 (м, 3H).

Фармакологическое исследование

1. Катализируемый SOS1 анализ нуклеотидного обмена.

HIS-KRAS (G12C, aa 2-185, Sino biological) разводили до 5 мкМ в буфере (20 мм HEPES, pH 7,4, 50 мм NaCl, 10 мм EDTA, 0,01% (об./об.) Tween-20) и инкубируют в течение 30 мин при температуре 25°C. Предварительно обработанный ЭДТА HIS-KRAS (G12C) разбавляли до 12 нМ в буфере для анализа (25 mM HEPES, pH 7,4, 120 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0,01% (об./об.) Tween 20, 0,1% (масса/объем) BSA), содержащий 120 нМ GDP (Sigma) и MAb анти-6HIS-Tb криптата Gold (Cisbio), и инкубировали в течение 1 часа при 25°C для приготовления HIS-KRAS (G12C), нагруженного GDP. Нагруженный GDP HIS-KRAS(G12C) предварительно инкубировали с разведенными соединениями в 384-луночном планшете (Greiner) в течение 1 часа, затем очищали SOS1 ExD (FLAG-маркер, aa 564-1049) и BODIPYTM FL GTP (Invitrogen) добавляли в лунки для анализа (конечная концентрация: 3 нМ HIS-KRAS(G12C), 2 мкМ SOS1 ExD, 80 нМ BODIPYTM FL GTP, 21 нг/мл MAb анти 6HIS-Tb криптата Gold) и инкубировали в течение 4 часов при температуре 25°C. Затем сигналы TR-FRET считывали на многомодовом считывателе микропланшетов Tecan Spark. Параметры F486: возбуждение 340 нм, испускание 486 нм, время запаздывания 100 мкс, время интегрирования 200 мкс; F515: возбуждение 340 нм, эмиссия 515 нм, время запаздывания 100 мкс, время интегрирования 200 мкс. Отношения TR-FRET для каждой отдельной лунки рассчитывали по уравнению: отношение TR-FRET=(сигнал F515/сигнал F486)* 10000. Затем данные были проанализированы с использованием 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC₅₀ Результаты анализа обмена нуклеотидов, катализируемого SOS1, представлены в следующей табл. 8.

Таблица 8

Соединение	Обмен нуклеотидов, катализируемый SOS1 IC ₅₀ (нМ)
Соединение 1	3,06
Соединение 1-1	14,1
Соединение 1-2	1,41
Соединение 2	6,66
Соединение 3	3,67
Соединение 4	3,48
Соединение 5	5,97
Соединение 6	1,51
Соединение 7	14,9
Соединение 8	6,68
Соединение 9	2,30
Соединение 10-1	43,9
Соединение 10-2	4,16
Соединение 11-1	29,6
Соединение 11-2	2,11
Соединение 12	3,85

Соединение 12-1	16,0
Соединение 12-2	2,01
Соединение 13	6,63
Соединение 13-1	2,73
Соединение 13-2	11,5
Соединение 14	3,56
Соединение 15-1	6,87
Соединение 15-2	83,9
Соединение А	1,69
Amgen 6	4,40
Amgen 6,3	2,77
Amgen 7,3	10,5

Из табл. 8 видно, что репрезентативные соединения настоящего изобретения обладают лучшей активностью в отношении ингибирования катализируемого SOS1 обмена нуклеотидов.

2. Фосфо-ERK1/2 (THR202/TYR204) анализ HTRF.

Клетки NCI-H358, экспрессирующие KRAS G12C, культивировали в среде RPMI 1640 (Gibco), содержащей 10% эмбриональную бычью сыворотку (Gibco). Клетки NCI-H358 в культуральной среде высеивали в 96-луночные планшеты в концентрации 40000 клеток на лунку и затем помещали в инкубатор для клеток при температуре 37°C/5% CO₂ для инкубации в течение ночи. На следующий день культуральную среду удаляли, а соединение разбавляли в среде для анализа (RPMI 1640, 0,1% FBS) добавляли в каждую скважину. После 2-часовой инкубации в клеточном инкубаторе при температуре 37°C/5% CO₂ среду для анализа в 96-луночных планшетах удаляли, затем добавляли 50 мкл лизирующего буфера, дополненного блокирующим реагентом (Cisbio), и планшеты инкубировали при температуре 25°C в течение 45 мин при встряхивании. 10 мкл клеточных лизатов из 96-луночных планшетов переносили в 384-луночный планшет (Greiner), образовывали 2,5 мкл/лунку предварительно смешанных антител HTRF® (Cisbio 64AERPEH). Инкубировали 4 часа при температуре 25°C и затем считывали сигналы HTRF на многорежимном считывателе микропланшетов Tecan Spark. Данные анализировали с использованием 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC₅₀. Результаты анализа Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) HTRF представлены в следующей табл. 9.

Таблица 9

Соединение	p-ERK IC ₅₀ (нМ)
Соединение 1	16,4
Соединение 1-1	176
Соединение 1-2	10,2
Соединение 2	33,6
Соединение 3	21,4
Соединение 4	40,1
Соединение 5	141
Соединение 6	25,1
Соединение 8	48,0
Соединение 9	26,3
Соединение 10-1	217
Соединение 10-2	22,0
Соединение 11-1	258
Соединение 11-2	23,6
Соединение 12	39,7
Соединение 12-1	117
Соединение 12-2	12,3
Соединение 13	87,0
Соединение 13-1	21,8
Соединение 13-2	138
Соединение 14	37,6
Соединение 15-1	44,0
Соединение 15-2	327
Соединение А	14,2
Amgen 6	29,9
Amgen 6.3	20,1
Amgen 7.3	44,5

Из табл. 9 видно, что репрезентативные соединения по настоящему изобретению обладают лучшей активностью по ингибированию фосфорилирования ERK1/2 в клетках NCI-H358.

3. Фармакокинетическое исследование мыши.

Цель этого исследования заключалась в оценке фармакокинетических свойств соединений у мышей Balb/c (♀) после введения однократной дозы. За день до введения мышам не кормили в течение ночи и обеспечивали свободный доступ к воде. Для исследования каждого соединения требовалось шесть мышам, и шестерых мышам делили на две группы (n=3/группа), группу А и группу В. Мышам в группе А лечили разовой дозой 3 мг/кг соединения (в.в.). Мышам в группе В лечили разовой дозой соединения (п.о.) 10 мг/кг. У каждой мыши в группе А образцы крови собирали перед введением дозы и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. У каждой мыши в группе В собирали образцы крови перед введением дозы и через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы крови помещали на лед до центрифугирования для получения образцов плазмы. До проведения анализа образцы плазмы хранили при температуре -80°C. Концентрацию соединения в образцах плазмы определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты представлены в следующей табл. 10.

Таблица 10

Соединение	3 мг/кг, в.в.		10 мг/кг, п.о.		
	CL (мл/мин/кг)	V _{ss} (л/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-24h} (нг·ч/мл)	П.о. ВА (F%)
Соединение 1	21,4	1,87	1397	4025	51,3
Соединение 11	7,2	1,0	3340	9587	38
Соединение 13	9,8	1,4	3013	12763	74
Соединение 14	10	0,9	4023	10498	63
Соединение А	65,2	1,13	241	207	8,05
Amgen 6	72	2,6	901	1032	44
Amgen 6.3	32	1,4	1587	1658	32

Из табл. 10 видно, что на мышинной модели соединение 1, соединение 11, соединение 13 и соединение 14 обладают превосходными фармакокинетическими свойствами (такие как более высокие C_{max} и AUC) по сравнению с соединением А, Amgen 6 и Amgen 6.3, что делает их более подходящими для лечения рака с мутацией KRAS G12C в качестве перорального терапевтического активного ингредиента в клинике.

4. Фармакокинетическое исследование собак.

Цель этого исследования заключалась в оценке фармакокинетических свойств соединений у собак породы бигль после введения однократной дозы. За день до введения собак не кормили в течение ночи и обеспечивали им свободный доступ к воде. Для каждого соединения требовалось четыре собаки породы бигль, и четырех собак делили на две группы (один кобель (♂) и одна самка (♀) в каждой группе). Собак в группе А лечили разовой дозой 1 мг/кг соединения (в.в.). Собак в группе В лечили разовой дозой 10 мг/кг соединения (п.о.). У собак в группе А образцы крови собирали перед введением дозы и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. У собак в группе В собирали образцы крови перед введением дозы и через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы крови помещали на лед до центрифугирования для получения образцов плазмы. До проведения анализа образцы плазмы хранили при температуре -80°C.

Концентрацию соединения в образцах плазмы определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты представлены в следующей табл. 11.

Таблица 11

Соединение	Пол	1 мг/кг, в.в.		10 мг/кг, п.о.		
		CL (мл/мин/кг)	V _{ss} (л/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-24h} (нг·ч/мл)	П.о. ВА (F%)
Соединение 1-2	♂	15,9	0,9	3420	6724	64,3
	♀	18,1	1,1	2980	5953	65,1
Соединение 9	♂	17,7	1,37	2490	7788	83,2
	♀	20,5	1,72	2260	6323	78,5
Amgen 6	♂	11,8	0,412	3690	2944	20,9
	♀	15,5	0,543	2580	1326	12,4
Amgen 6.3	♂	239	2,3	8,0	5,1	0,7
	♀	329	3,1	-	-	-

Из табл. 11 видно, что соединение 1-2 и соединение 9 обладают превосходными фармакокинетическими свойствами (такие как более высокие C_{max} и AUC) на модели собак породы бигль по сравнению с Amgen 6 и 6.3, что делает их более подходящими для лечения рака с мутацией KRAS G12C в качестве перорального терапевтического активного ингредиента в клинике.

5. Фармакокинетическое исследование яванских макаков.

Цель этого исследования заключалась в оценке фармакокинетических свойств соединений у яванских макаков после введения однократной дозы. За день до введения обезьяны голодали в течение ночи и имели свободный доступ к воде. Для каждого соединения требовалось четыре обезьяны, и четыре обезьяны были разделены на две группы (один самец (♂) и одна самка (♀) в каждой группе), группу А и группу В. Обезьян в группе А лечили разовой дозой 1 мг/кг соединения (в.в.). Обезьян в группе В лечили разовой дозой 3 мг/кг соединения (п.о.). У обезьян в группе А образцы крови собирали перед введением дозы и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. У обезьян в группе В собирали образцы крови перед введением дозы и через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы крови помещали на лед до центрифугирования для получения образцов плазмы. До проведения анализа образцы плазмы хранили при температуре -80°C . Концентрацию соединения в образцах плазмы определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты представлены в следующей табл. 12.

Таблица 12

Соединение	Пол	1 мг/кг, в.в.		3 мг/кг, п.о.		
		CL (мл/мин/кг)	V _{ss} (л/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-24h} (нг·ч/мл)	П.о. ВА (F%)
Соединение 1-2	♂	5,25	0,61	2030	7938	83,5
	♀	7,19	0,86	2680	6854	98,9
Соединение 9	♂	6,06	0,66	2130	9697	120
	♀	5,73	0,77	1060	3741	44,4

Из табл. 12 видно, что на обезьяньей модели соединение 1-2 и соединение 9 обладают превосходными фармакокинетическими свойствами (такие как более высокие C_{max} и AUC), что делает их более подходящими для лечения рака с мутацией KRAS G12C в качестве перорального терапевтического активного ингредиента в клинике. 6. Эффективность на модели ксенотрансплантата NCI-H137 Клетки NCI-H1373 (клетки $5.0\text{E}+06$) вводили подкожно в правый бок самкам голых мышей BALB/c (6-8 недель) в смеси с PBS и матригелем (Corning) (PBS/матригель=1:1(об./об.)). За мышами ежедневно наблюдали, и, когда опухоли становились видимыми, начинали измерения штангенциркулем. Объем опухоли рассчитывали путем измерения двух перпендикулярных диаметров по формуле: $(L \cdot W^2)/2$, где L и W относятся к длине и ширине диаметра опухоли, соответственно. Когда средний объем опухоли достигал 150-200 мм³, мышей случайным образом делили на группы (n=6/группа) и лечили соединениями. Объем опухоли и вес мышей измеряли два раза в неделю во время лечения (~3 недели). Показатели ингибирования роста опухоли рассчитывали по $\text{TGI}\% = (1 - (V_t - V_{t_0}) / (V_c - V_{c_0})) \cdot 100\%$, где V_c и V_t обозначают объем опухоли в контрольной и обработанной группах в конце исследования соответственно, и V_{c0} и V_{t0} обозначают объем опухоли в контрольной и обработанной группах в начале, соответственно. Результаты представлены в следующей табл. 13 и на фиг. 8.

Таблица 13

Группы	Объем опухоли в начале, мм ³	Объем опухоли в конце (21-ый день), мм ³	TGI%
Несущая среда	193	1879	-
Соединение 1-2, 10 мг/кг, QD	193	144	103
Соединение 12-2, 10 мг/кг, QD	193	63	108

Из табл. 13 и на фиг. 8 видно, что соединение 1-2 и соединение 12-2 обладают превосходной эффективностью *in vivo*.

7. Исследование безопасности на модели ксенотрансплантата MIA PaCa-2.

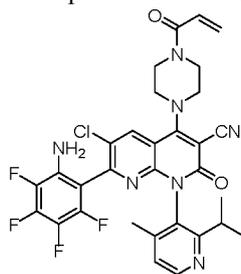
Клетки MIA PaCa-2 (клетки $1.0\text{E}+07$) вводили подкожно в правый бок самкам голых мышей BALB/c (6-8 недель) в смеси с PBS и матригелем (Corning) (PBS/матригель=1:1(об./об.)). За мышами ежедневно наблюдали, и, когда опухоли становились видимыми, начинали измерения штангенциркулем. Объем опухоли рассчитывали путем измерения двух перпендикулярных диаметров по следующей фор-

муле: $(L*W^2)/2$ где L и W относятся к длине и ширине диаметра опухоли, соответственно. После того, как мышей объединили в группы для изучения эффективности, оставшихся мышей (n=6) использовали для изучения безопасности. Мышей лечили 400 мг/кг соединения 1-2 (п.о., QD) в течение 22 дней, и в процессе лечения два раза в неделю измеряли вес тела мышей. Вес мышей варьировался в зависимости от количества дней после инокуляции клеток, как показано на фиг. 9. На фиг. 9 видно, что соединения 1-2 обладают хорошей безопасностью.

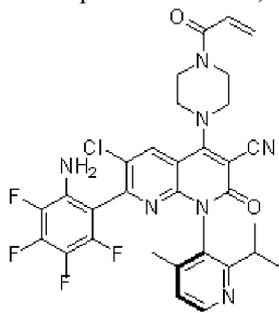
Следует понимать, что, если в настоящем документе упоминается какая-либо публикация предшествующего уровня техники, то такая ссылка не является признанием того, что публикация является частью общеизвестных сведений в данной области техники в какой-либо стране. Специалистам в данной области очевидно, что могут быть осуществлены некоторые незначительные изменения и модификации. Следовательно, описание и примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль:



2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, по п.1, где соединение представляет собой:



3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, в соответствии по п.1 или 2, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

4. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по п.1 или 2 для лечения злокачественного новообразования, связанного с мутантным белком KRAS G12C.

5. Применение по п.4, где злокачественное новообразование выбрано из рака поджелудочной железы, колоректального рака или рака легких.

6. Применение по п.5, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

7. Способ лечения субъекта, имеющего злокачественное новообразование, связанное с мутантным белком KRAS G12C, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 или 2.

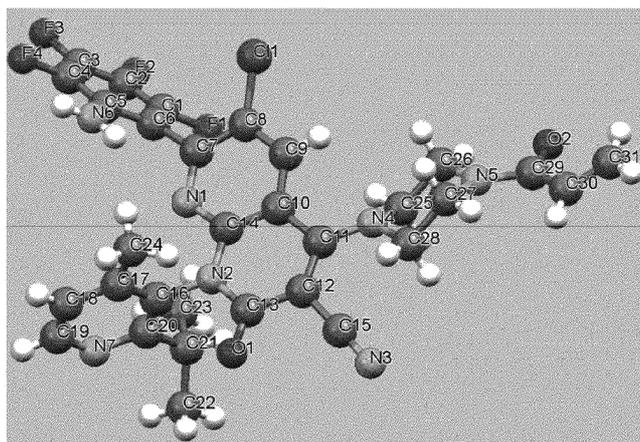
8. Способ по п.7, где злокачественное новообразование выбрано из рака поджелудочной железы, колоректального рака или рака легких.

9. Способ по п.8, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

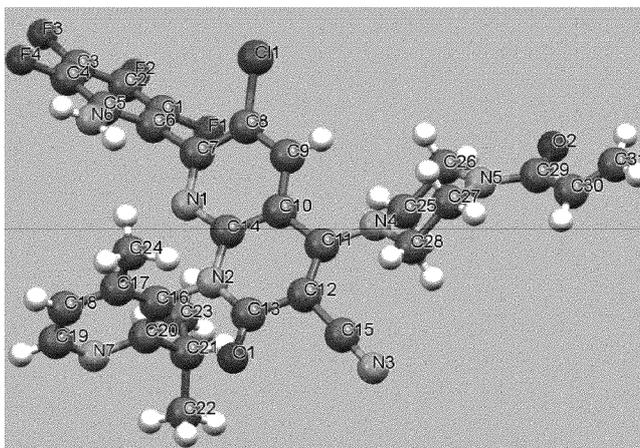
10. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по п.1 и 2 для изготовления лекарственного препарата для лечения злокачественных новообразований, связанных с мутантным белком KRAS.

11. Применение по п.10, где злокачественное новообразование выбрано из рака поджелудочной железы, колоректального рака или рака легких.

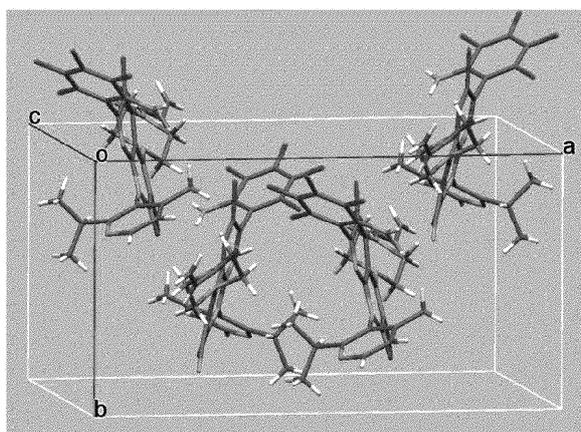
12. Применение по п.11, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.



Фиг. 1

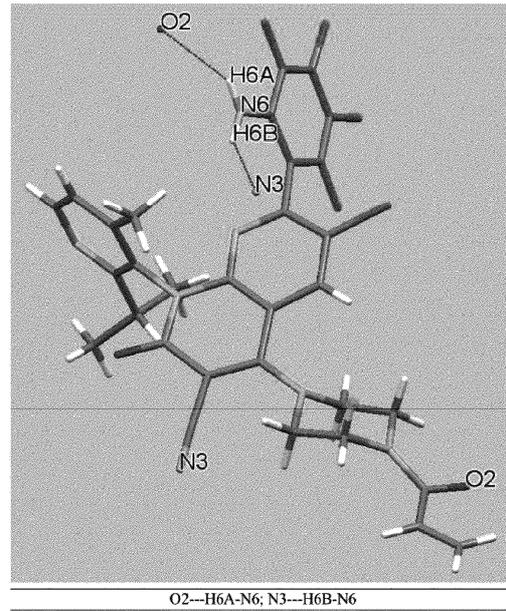


Фиг. 2

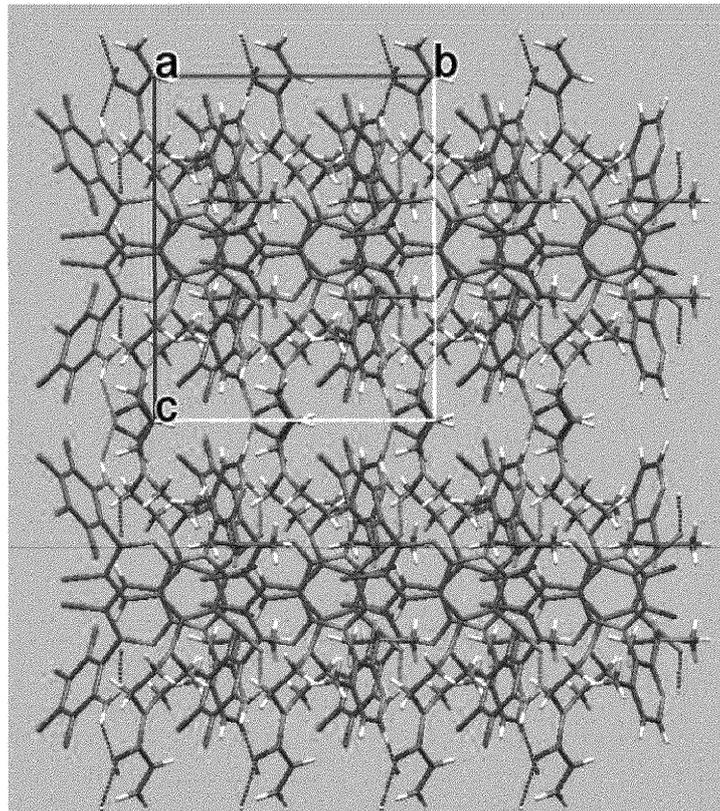


Фиг. 3

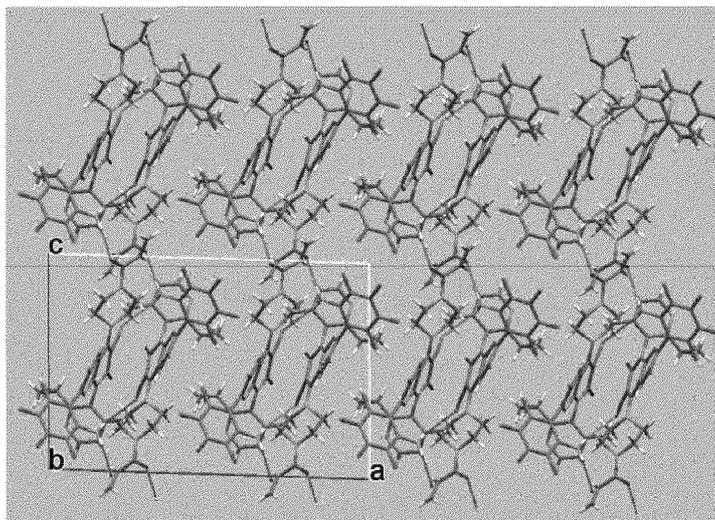
047866



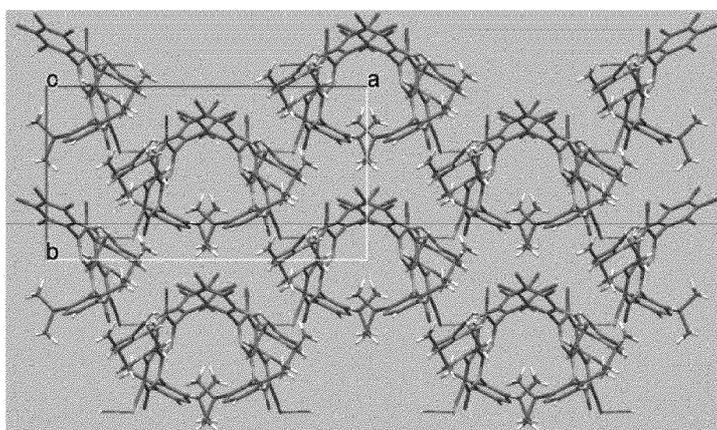
Фиг. 4



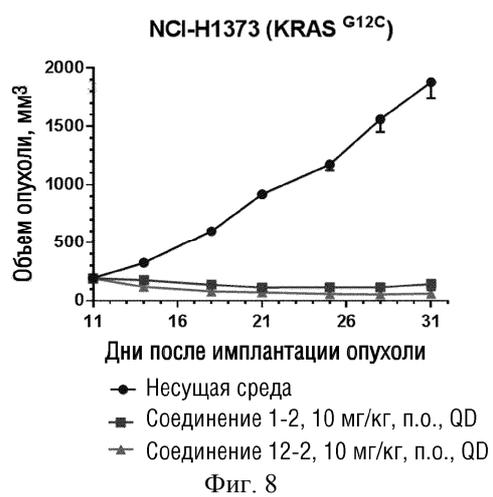
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

