

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 033613

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.08

(21) Номер заявки
201890473

(22) Дата подачи заявки
2016.08.13

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PARP

(31) 3111/MUM/2015; 3588/MUM/2015;
201621000832

(32) 2015.08.17; 2015.09.21; 2016.01.08

(33) IN

(43) 2018.07.31

(86) PCT/IB2016/054886

(87) WO 2017/029601 2017.02.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЮПИН ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Карчхе Навнатх Попат, Тилекар
Аджай Рамчандра, Курхаде Санджай
Пралхад, Джадхав Ганеш Раджарам,
Гупта Нишант Рамнивасджи, Синха
Неелима, Палле Венката П., Камбодж
Раджендер Кумар (IN)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) WO-A1-2014009872

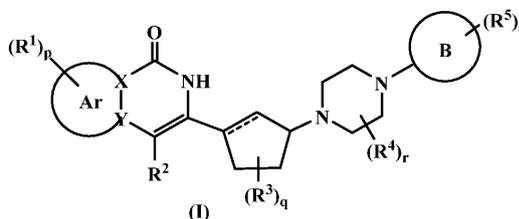
EP-A1-1396488

ISHIDA J. ET AL.: "4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, an excellent fragment to improve the potency of PARP-1 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 19, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 4221-4225, XP027801419, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2005-10-01] abstract compounds l-15c

WO-A1-02090334

WO-A1-2016012956

(57) Раскрыты соединения формулы (I), их таутомерные формы, стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли



где кольцо Ar, кольцо B, R¹-R⁵, X, Y, p, q, r и s определены в описании, фармацевтические композиции, содержащие соединение, его таутомер, стереоизомер или соль, и способы лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, например рака, которые являются поддающимися лечению или предупреждению путем ингибирования фермента PARP у субъекта.

B1

033613

033613

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероарильным производным, их стереоизомерам, их фармацевтически приемлемым солям, комбинациям с подходящим лекарственным препаратом, фармацевтической композициям, содержащим их, способам получения гетероарильных производных и их применению в качестве ингибиторов PARP.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент Индии № 3111/MUM/2015, поданной 17 августа 2015 г., предварительной заявки на патент Индии № 3588/MUM/2015, поданной 21 сентября 2015 г., и предварительной заявки на патент Индии № 201621000832, поданной 8 января 2016 г., раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Предпосылки к созданию изобретения

Поли(ADP-рибоза)полимераза (PARP; 113 кДа) представляет собой фермент, который катализирует добавление остатков ADP-рибозы к различным целевым белкам. Для реакции в качестве субстрата необходим NAD⁺. Известно примерно 18 изоформ PARP. PARP1 и PARP2 являются ближайшими родственными формами [60% идентичности, причем PARP1 активируется SSB (однонитевыми разрывами) в ДНК]. ADP-рибозилирование происходит по карбоксильным группам остатков глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты в акцепторных белках и обеспечивает в результате модуляцию каталитической активности и белок-белковых взаимодействий целевых белков (например, модуляцию структуры хроматина, синтез ДНК, репарацию ДНК (эксцизионная репарация оснований или BER), транскрипцию и/или прохождение клеточного цикла. Связывание PARP происходит как в случае одноцепочечного разрыва, так и в случае двухцепочечного разрыва ДНК. Связывание PARP с поврежденной ДНК приводит к активации фермента. PARP осуществляет ADP-рибозилирование белков, участвующих в репарации ДНК (например, BER), в том числе и самого себя. Автомодификация PARP обеспечивает в результате его высвобождение из ДНК, что обеспечивает доступ механизма репарации ДНК к области повреждения ДНК и осуществление процесса репарации.

Сверхактивация PARP приводит к гибели некротических клеток в результате истощения NAD⁺ и АТФ. Пациенты, страдающие от рака, которые проходили лучевую терапию, или лечение которых осуществляли с использованием химиотерапевтических средств, которые повреждают ДНК (например, пиплатин, иринотекан, темозоломид), имеют разрывы цепи ДНК. Активация PARP в таких случаях обеспечивает репарацию поврежденной ДНК, что приводит, таким образом, к нежелательной устойчивости к химиотерапевтическим средствам (и последующей неэффективности). В таком случае ожидается, что лечение с помощью ингибитора PARP делает процесс репарации неэффективным и вызывает гибель клеток.

BRCA1 и BRCA2 играют важную роль в HR (гомологичной рекомбинации). Репарация разрывов ДНК, возникающих в ходе репликации ДНК, может осуществляться только посредством HR. Непрерывное воздействие ингибитора PARP на клетки, дефектные по BRCA1/BRCA2, обеспечивает в результате накопление DSB ДНК, а затем апоптоз (синтетическую летальность). Формы трижды негативного рака молочной железы (TNBC) также являются остро чувствительными к PARP, поскольку они также содержат дефекты в механизме репарации ДНК. В последнее время было показано, что раковые клетки, дефектные по USP11, и клетки рака эндометрия, дефектные по PTEN, также чувствительны к ингибиторам PARP. Ингибиторы PARP, таким образом, имеют огромный потенциал для применения в противораковой химиотерапии. [Biochem. J., (1999) 342, 249-268; Ann. Rev. Biochem., 1977, 46:95-116; E. Journal Cancer 4 6 (2010) 9-20].

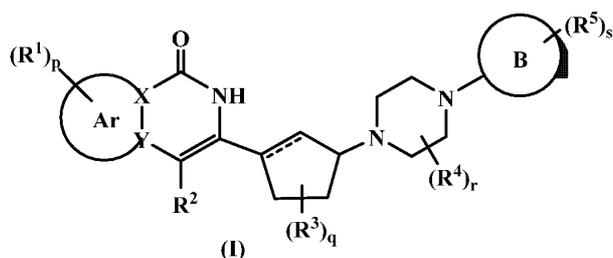
Кроме того, PARP вовлечен в ряд заболеваний, отличных от рака. Они включают нарушения, такие как инсульт, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, менингит, инфаркт миокарда, ишемическую кардиомиопатию и другие сосудистые нарушения. В экспериментах на животных мыши PARP^{-/-} продемонстрировали улучшенную функцию двигательной активности и памяти после CCI (контролируемого воздействия на кору головного мозга) по сравнению с мышами PARP^{+/+} (J. Cereb. Blood Flow Metab. 1999, Vol. 19. No. 8, 835).

Несмотря на то, что предпринимались попытки разработать ингибиторы PARP для лечения рака и других заболеваний, удовлетворительное лечение не было достигнуто. Поэтому существует неудовлетворенная потребность в новых ингибиторах PARP и схеме лечения с их применением.

В публикациях международных заявок на патент WO 2002/090334, WO 2002/036576, WO 2003/055865, WO 2002/094790, WO 2003/063874, WO 2013/143663, WO 2014/009872 и WO 2016/012956 описаны некоторые ингибиторы PARP.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I), его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль, его комбинация с подходящим лекарственным препаратом, фармацевтическая композиция на его основе и его применение в качестве ингибитора PARP



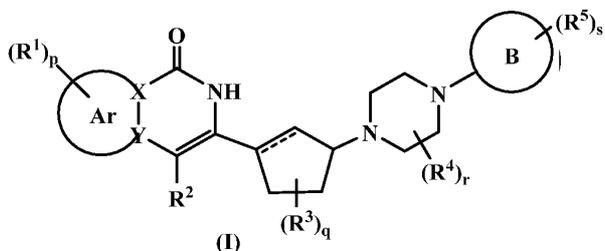
- где ----- представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;
 X и Y независимо представляют собой углерод или азот;
 кольцо Ar выбрано из
 6-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 атома азота, при этом X и Y представляют собой углерод; и
 5-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, где в случае выбора X и Y не являются азотом одновременно;
 R^1 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, (C_1-C_3) алкила и $-NH_2$;
 R^2 выбран из водорода, нитро и (C_1-C_3) алкила;
 R^3 , в каждом случае независимо, выбран из галогена и (C_1-C_3) алкила, или два R^3 при том же атоме углерода образуют оксо ($=O$), или две группы R^3 вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл;
 R^4 , в каждом случае независимо, выбран из (C_1-C_3) алкила, или два R^4 при том же атоме углерода образуют оксо ($=O$), или две группы R^4 вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота;
 кольцо B выбрано из (C_6-C_{10}) арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из S, O и N;
 R^5 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, циано, пергалоген (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_3) алкила, $C(=O)R^{1a}$, $-C(=O)OR^{1b}$, $-C(=O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1d}R^{1e}$ и $-OR^{1f}$;
 R^{1a} представляет собой (C_1-C_3) алкил;
 каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из водорода и (C_1-C_3) алкила;
 каждый из R^{1d} и R^{1e} независимо выбран из водорода и (C_1-C_3) алкила;
 R^{1f} представляет собой (C_1-C_3) алкил;
 r выбран из 0 или 1 и 2;
 q выбран из 0, 1, 2 и 3;
 г выбран из 0, 1 и 2;
 s выбран из 0, 1 и 2.

Во втором аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

В третьем аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения нарушения, чувствительного к ингибированию активности PARP, у млекопитающего, страдающего от него, предусматривающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрено соединение общей формулы (I), его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль, его комбинация с другим пригодным лекарственным препаратом, его фармацевтическая композиция, способ и промежуточные соединения для получения указанного выше соединения



- где ----- представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;
 X и Y независимо представляют собой углерод или азот;
 кольцо Ar выбрано из
 6-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 атома азота, при этом X и Y представляют собой углерод; и
 5-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, ки-

слорода и серы, где в случае выбора X и Y не являются азотом одновременно;

R^1 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, нитро, циано, пергалогеналкила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклопропила, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$;

R^2 выбран из водорода, галогена, нитро, циано, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, замещенного или незамещенного циклопропила и замещенного или незамещенного алкила;

R^3 , в каждом случае независимо, выбран из галогена и замещенного или незамещенного алкила, или два R^3 при том же атоме углерода образуют оксо ($=O$), или две группы R^3 вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, образуют замещенный или незамещенный карбоцикл;

R^4 , в каждом случае независимо, выбран из замещенного или незамещенного алкила, или два R^4 при том же атоме углерода образуют оксо ($=O$), или две группы R^4 вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, образуют замещенный или незамещенный карбоцикл или замещенный или незамещенный гетероцикл;

кольцо B выбрано из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, нитро, циано, пергалогеналкила, замещенного или незамещенного алкила, $C(=O)R^{1a}$, $-C(=O)OR^{1b}$, $-C(=O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1d}R^{1e}$ и $-OR^{1f}$;

R^{1a} выбран из замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного циклоалкила;

каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного циклоалкила;

каждый из R^{1d} и R^{1e} независимо выбран из водорода, $-C(=O)$ алкила, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного циклоалкила;

R^{1f} выбран из водорода, $-C(=O)$ алкила, замещенного или незамещенного алкила, пергалогеналкила и замещенного или незамещенного циклоалкила;

r выбран из 0, 1 и 2;

q выбран из 0, 1, 2 и 3;

г выбран из 0, 1, 2 и 3;

s выбран из 0, 1, 2 и 3;

если "алкил" замещен, то он замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, нитро, циано, пергалогеналкила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклила, $-OR^{6b}$, $-SO_2R^{6a}$, $-C(=O)OR^{6a}$, $-OC(=O)R^{6a}$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(\text{алкил})R^6$, $-N(H)C(=O)R^{6a}$, $-N(H)R^6$ и $-N(\text{алкил})R^6$;

если "циклоалкил" и "карбоцикл" замещены, то каждый из них замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, нитро, циано, алкила, алкенила, пергалогеналкила, гетероциклила, $-OR^{6b}$, $-SO_2R^{6a}$, $-C(=O)OR^{6a}$, $-OC(=O)R^{6a}$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(\text{алкил})R^6$, $-N(H)C(=O)R^{6a}$, $-N(H)R^6$ и $-N(\text{алкил})R^6$;

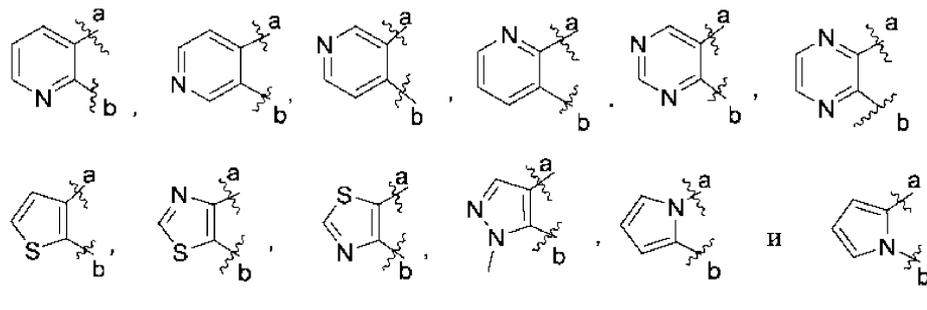
если "гетероцикл" замещен, то он замещен по одному или более атомам углерода кольца или по одному или более гетероатомам кольца, и если он замещен по атому(атомам) углерода кольца, то он замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, циано, алкила, алкенила, пергалогеналкила, $-OR^6$, $-SO_2(\text{алкил})$, $-C(=O)O(\text{алкил})$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(\text{алкил})R^6$, $-N(H)C(=O)(\text{алкил})$, $-N(H)R^6$ и $-N(\text{алкил})_2$; и если гетероциклическая группа замещена по атому(атомам) азота кольца, то она замещена заместителем или заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, циклоалкила, циклоалкенила, $-SO_2(\text{алкил})$, $-C(=O)(\text{алкил})$, $C(=O)O(\text{алкил})$, $-C(=O)N(H)R^6$ и $-C(=O)N(\text{алкил})R^6$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила;

каждый R^{6a} независимо выбран из алкила, алкенила, пергалогеналкила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила; и

R^{6b} выбран из водорода, алкила, алкенила, пергалогеналкила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила.

В одном варианте осуществления кольцо Ag представляет собой



где a и b представляют собой точки присоединения фрагментов $C=O$ и CR_2 присоединенного дигидропиридинового кольца.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления R^1 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, замещенного или незамещенного алкила и $-NH_2$.

В другом варианте осуществления R^1 , в каждом случае независимо, выбран из фтора, метила и амина.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления r равняется 0 или 1.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления R^2 выбран из водорода, нитро и замещенного или незамещенного алкила.

В другом варианте осуществления R^2 выбран из водорода, нитро и метила. В любом из приведенных выше вариантов осуществления q равняется 0.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления R^4 , в каждом случае независимо, выбран из замещенного или незамещенного алкила, или два R^4 при том же атоме углерода образуют оксо ($=O$), или две группы R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл.

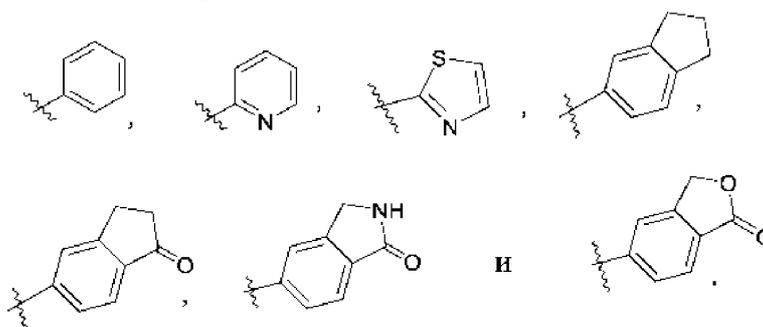
В другом варианте осуществления R^4 , в каждом случае независимо, выбран из метила, или два R^4 при том же атоме углерода образуют оксо ($=O$), или две группы R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления g выбран из 0, 1 и 2.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления кольцо В выбрано из арила и гетероарила.

В одном варианте осуществления кольцо В выбрано из фенила, пиридинила, тиазолила, 2,3-дигидроинден-5-ила, 2,3-дигидро-1-инденон-5-ила, 1-изоиндолинон-5-ила и 2,3-дигидро-1-изобензофуранон-5-ила.

Более конкретно, кольцо В выбрано из

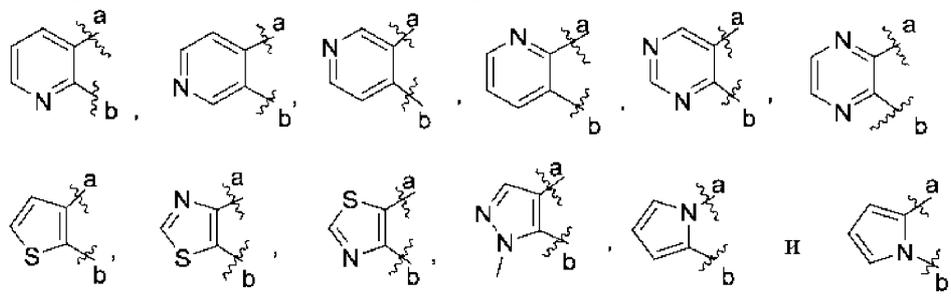


В любом из приведенных выше вариантов осуществления R^5 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, циано, пергалогеналкила, замещенного или незамещенного алкила, $C(=O)R^{1a}$, $-C(=O)OR^{1b}$, $-C(=O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1d}R^{1e}$ и $-OR^{1f}$, где R^{1a} представляет собой замещенный или незамещенный алкил; каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила; каждый из R^{1d} и R^{1e} независимо выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила; и R^{1f} представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

В другом варианте осуществления R^5 , в каждом случае независимо, выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-NHCH_3$ и $-OCH_3$.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления s выбран из 0, 1 и 2.

В другом варианте осуществления кольцо Ag представляет собой



где a и b представляют собой точки присоединения фрагментов $C=O$ и CR_2 присоединенного дигидропиридинового кольца;

R^1 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, замещенного или незамещенного алкила и $-NH_2$;

R^2 выбран из водорода, нитро и замещенного или незамещенного алкила;

R^4 , в каждом случае независимо, выбран из замещенного или незамещенного алкила, или два R^4 при том же атоме углерода образуют оксо ($=O$), или две группы R^4 вместе с атомами углерода, к которым они

присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл;

кольцо В выбрано из арила и гетероарила;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, циано, пергалогеналкила, замещенного или незамещенного алкила, $C(=O)R^{1a}$, $-C(=O)OR^{1b}$, $-C(=O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1d}R^{1e}$ и $-OR^{1f}$, где R^{1a} представляет собой замещенный или незамещенный алкил; каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила; каждый из R^{1d} и R^{1e} независимо выбран из водорода и замещенного или незамещенного алкила; и R^{1f} представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

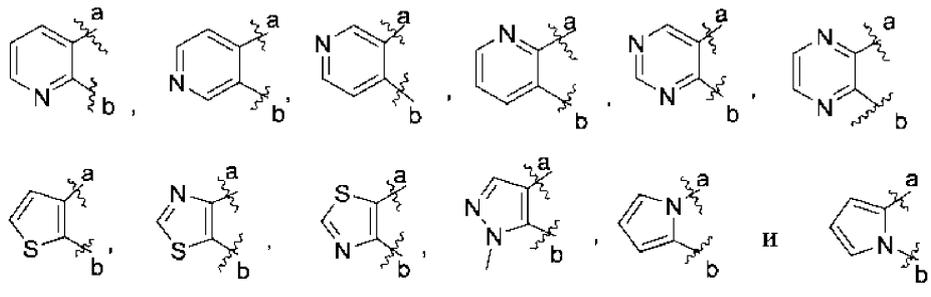
p равняется 0 или 1;

q равняется 0;

g выбран из 0, 1 и 2;

s выбран из 0, 1 и 2.

В еще одном варианте осуществления кольцо Ar представляет собой



где a и b представляют собой точки присоединения фрагментов $C=O$ и CR_2 присоединенного дигидропиридинового кольца;

R^1 , в каждом случае независимо, выбран из фтора, метила и amino;

R^2 выбран из водорода, нитро и метила;

R^4 , в каждом случае независимо, выбран из метила, или два R^4 при том же атоме углерода образуют оксо ($=O$), или две группы R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан;

кольцо В выбрано из фенила, пиридинила, тиазолила, 2,3-дигидроинден-5-ила, 2,3-дигидро-1-инденон-5-ила, 2,3-дигидро-1-изобензофуранон-5-ила и 1-изоиндолинон-5-ила;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-NH(CH_3)$ и $-OCH_3$;

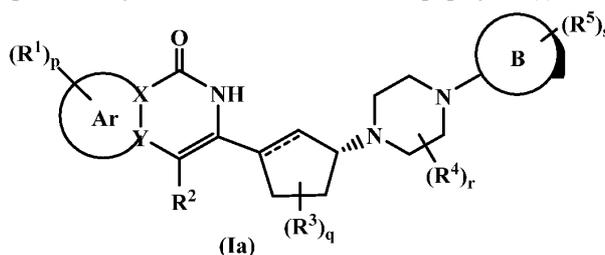
p равняется 0 или 1;

q равняется 0;

g выбран из 0, 1 и 2;

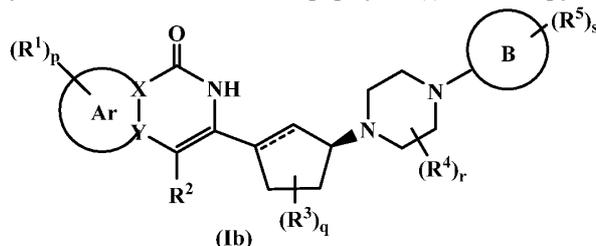
s выбран из 0, 1 и 2.

В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia)



где R^1-R^5 , кольцо Ar, кольцо В, X, Y, p , q , g и s определены формулой (I).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеет структуру формулы (Ib)



где R^1-R^5 , кольцо Ar, кольцо В, X, Y, p , q , g и s определены формулой (I).

Общие выражения, используемые в формуле, можно определить, как указано ниже; однако указанное значение не следует интерпретировать как ограничивающее объем выражения per se.

Термин "алкил", применяемый в данном документе, означает углеводород с неразветвленной или

разветвленной цепью, содержащий от 1 до 20 атомов углерода. Предпочтительно алкильная группа содержит 1-10 атомов углерода.

Более предпочтительно алкильная группа содержит до 6 атомов углерода. Иллюстративные примеры алкильных групп включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин "замещенный алкил", как указано в данном документе выше, относится к алкильной группе, которая замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галогена, нитро, циано, пергалогеналкила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклила, $-OR^{6b}$, $-SO_2R^{6a}$, $-C(=O)OR^{6a}$, $-OC(=O)R^{6a}$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(\text{алкил})R^6$, $-N(H)C(=O)R^{6a}$, $-N(H)R^6$ и $-N(\text{алкил})R^6$; каждый R^6 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила, каждый R^{6a} независимо выбран из алкила, алкенила, пергалогеналкила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила; и R^{6b} выбран из водорода, алкила, алкенила, пергалогеналкила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила.

Термин "пергалогеналкил", применяемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе выше, где все атомы водорода указанной алкильной группы замещены галогеном. Примерами пергалогеналкильной группы являются трифторметил, пентафторэтил и т.п.

Термин "циклоалкил" и "карбоцикл", применяемый в данном документе, означает моноциклическую, бициклическую или трициклическую неароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 14 атомов углерода, предпочтительно моноциклическое циклоалкильное кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклических кольцевых систем включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Бициклические кольцевые системы включают моноциклическую кольцевую систему, слитую через связь с другой циклической системой, которая может представлять собой алициклическое кольцо или ароматическое кольцо. Бициклические кольца также включают спироциклические системы, где второе кольцо становится аннелированным при отдельном атоме углерода. Также примером бициклических кольцевых систем является мостиковая моноциклическая кольцевая система, в которой два несмежных атома углерода моноциклического кольца соединены с помощью алкиленового мостика. Иллюстративные примеры бициклических кольцевых систем включают в себя без ограничения бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан, бицикло[3.3.2]декан, бицикло[3.1.0]гексан, бицикло[4.1.0]гептан, бицикло[3.2.0]гептаны, октагидро-1Н-инден, спиро[2.5]октан, спиро[4.5]декан, спиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,1'-циклопентан], гексагидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-пентален]. Трициклические кольцевые системы представляют собой системы, в которых бициклические системы, описанные выше, дополнительно аннелированы с третьим кольцом, которым может представлять собой алициклическое кольцо или ароматическое кольцо. Также примером трициклических кольцевых систем является бициклическая кольцевая система, в которой два несмежных атома углерода соединены с помощью связи или алкиленового мостика. Иллюстративные примеры трициклических кольцевых систем включают без ограничения трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонан и трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (адамантан).

Термин "алкенил", применяемый в данном документе, означает алкильную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Термин "циклоалкенил", применяемый в данном документе, означает циклоалкильную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь.

Термин "замещенный циклоалкил" или "замещенный карбоцикл", как указано в данном документе выше, представляет собой циклоалкильную группу, которая замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галогена, нитро, циано, алкила, алкенила, пергалогеналкила, гетероциклила, $-OR^{6b}$, $-SO_2R^{6a}$, $-C(=O)OR^{6a}$, $-OC(=O)R^{6a}$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(\text{алкил})R^6$, $-N(H)C(=O)R^{6a}$, $-N(H)R^6$ и $-N(\text{алкил})R^6$; каждый R^6 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила; каждый R^{6a} независимо выбран из алкила, алкенила, пергалогеналкила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила; и R^{6b} выбран из водорода, алкила, алкенила, пергалогеналкила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический", применяемый в данном документе, означает "циклоалкильную" группу, где один или более атомов углерода замещены гетероатомом, выбранным из N, S и O. Гетероцикл может быть присоединен к исходному молекулярному фрагменту посредством любого атома углерода и/или любого атома азота, содержащегося в гетероцикле. Иллюстративные примеры моноциклического гетероцикла включают без ограничения азетидинил, азепанил, азиридинил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротриенил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолина сульфен), тиопиранил и тритианил. Иллюстративные примеры бициклического гетероцикла включают без ограничения 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил, 1,3-бензодиоксолил, 1,3-бензодитиолил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, 2,3-дигидро-1-бензофуранил, 2,3-дигидро-1-бензотиенил, 2,3-дигидро-1Н-индолил и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил. Термин "гетероцикл" или "гетеро-

циклический" также включает мостиковые и спирогетероциклические системы, такие как азабицикло [3.2.1]октан, азабицикло[3.3.1]нонан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил, 8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил, 3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 6-азаспиро[2.5]октан-6-ил, 5-азаспиро[2.5]октан-5-ил, 4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан и т.п.

Каждый из терминов "замещенный гетероцикл" или "замещенный гетероциклический", как указано в данном документе выше, замещен либо по кольцевым атомам углерода, либо по кольцевым гетероатомам, и если он замещен по кольцевому(кольцевым) атому(атомам), то он замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галогена, циано, алкила, алкенила, пергалогеналкила, -OR⁶, -SO₂(алкил), -C(=O)O(алкил), -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)N(алкил)R⁶, -N(H)C(=O)(алкил), -N(H)R⁶ и -N(алкил)₂; и если гетероциклическая группа замещена по кольцевому(кольцевым) атому(атомам) азота, то она замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, циклоалкила, циклоалкенила, --SO₂(алкил), -C(=O)(алкил), C(=O)O(алкил), -C(=O)N(H)R⁶ и -C(=O)N(алкил)R⁶; где каждый R⁶ независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклила.

Термин "арил", применяемый в данном документе, относится к моновалентной моноциклической, бициклической или трициклической ароматической углеводородной кольцевой системе. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и т.п. Термин "арил", применяемый в данном документе, также включает частично насыщенные бициклические и трициклические ароматические углеводороды, необязательно замещенные оксо (=O), например тетрагидро-нафталин, 2,3-дигидроинден-5-ил и 2,3-дигидро-1-инденон-5-ил.

Термин "гетероарил", применяемый в данном документе, относится к 5-14-членной моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе с 1-4 гетероатомами в кольце, выбранными из O, N или S, при этом остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода (с соответствующими атомами водорода, если не указано иное), где по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе является ароматическим. Таким образом, термин "гетероарил", применяемый в данном документе, также включает 5-14-членную частично насыщенную бициклическую и трициклическую ароматическую кольцевую систему с 1-4 кольцевыми гетероатомами, выбранными из O, N или S, и указанный гетероарил необязательно замещен оксо (=O). Примеры гетероарильных групп включают без ограничения пиридил, 1-оксопиридил, фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, оксадиазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хинолинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиазинил, тиазолил, тиадизолил, изохинолинил, бензоксазолил, бензофуранил, индолизинил, имидазопиридил, тетразолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, индолил, азаиндолил, имидазопиридил, хиназолинил, пуринил, пирроло[2,3]пиримидинил, пиразоло[3,4]пиримидинил и бензо(b)тиенил, 2,3-тиадиазолил, 1H-пиразоло[5,1-c]-1,2,4-триазолил, пирроло[3,4-d]-1,2,3-триазолил, циклопентатриазолил, 3H-пирроло[3,4-c]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-4-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидро-1H-индол-4-ил, 2,3-дигидро-1H-индол-6-ил, 2,3-дигидро-1H-индол-7-ил, 1-изоиндолинон-5-ил, бензо[1,3]диоксол-4-ил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 2,3-дигидробензотиен-4-ил, 2-оксоиндолин-5-ил и т.п.

Термин "оксо" означает двухвалентный кислород (=O), присоединенный к исходной группе. Например, оксо, присоединенный к углероду, образует карбонил, оксо, замещенный по циклогексану, образует циклогексанон и т.п.

Термин "аннелированный" означает кольцевую систему, которая при рассмотрении представляет собой либо аннелированную с другим кольцом по атому(атомам) углерода циклической системы, либо через связь циклической системы, как в случае с конденсированными или спирокольцевыми системами.

Термин "мостиковый" означает кольцевую систему, которая при рассмотрении содержит алкиленовый мостик с 1-4 метиленовыми звеньями, соединяющими два несмежных атома в кольце.

Каждый раз, когда указан диапазон числа атомов в структуре (например, C₁-C₂₀алкил, C₂-C₂₀алкенил и т.д.), в особенности предусмотрено, что также можно применять любой поддиапазон или отдельное число атомов углерода, попадающие в указанный диапазон. Таким образом, например, указание диапазона 1-6 атомов углерода (например, C₁-C₆), 2-6 атомов углерода (например, C₂-C₆), 3-6 атомов углерода (например, C₃-C₆), применяемое относительно любой названной в данном документе химической группы (например, алкил, алкенил и т.д.), охватывает и, в особенности, описывает 1, 2, 3, 4, 5 и/или 6 атомов углерода, при необходимости, а также его любого поддиапазона (например, 1-2 атома углерода, 1-3 атома углерода, 1-4 атома углерода, 1-5 атомов углерода, 1-6 атомов углерода, 2-3 атома углерода, 2-4 атома углерода, 2-5 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 3-4 атома углерода, 3-5 атомов углерода, 3-6 атомов углерода, 4-5 атомов углерода, 4-6 атомов углерода соответствующим образом).

В соответствии с одним вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, его стереоизомеры, рацематы и его фармацевтически приемлемая соль, как описано в данном документе выше, где соединение общей формулы (I) выбрано из следующего:

- (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 1);
- (R)-4-(4-(3-(3-фтор-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 2);
- (R)-7-(3-(4-(о-толил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 3);
- (S)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 4);
- (S)-4-(4-(3-(3-фтор-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 5);
- (R)-4-(4-(3-(2-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 6);
- (R)-4-(4-(3-(3-амино-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 7);
- (R)-4-(4-(3-(8-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 8);
- (R)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 9);
- (S)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 10);
- 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 11);
- 4-(4-((1R,3R/3S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 12);
- (R)-4-(2-оксо-4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 13);
- 4-((R)-3-метил-4-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 14);
- 4-((R)-3-метил-4-((S/R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 15);
- 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 16);
- 4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 17);

(R)-N-метил-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 18);

(R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 19);

этил(R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензоат (соединение 20);

(R)-7-(3-(4-фенилпиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 21);

(R)-7-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 22);

(R)-3-фтор-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 23);

(R)-7-(3-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 24);

(R)-7-(3-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 25);

(R)-7-(3-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 26);

(R)-7-(3-(4-(4-(метиламино)фенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 27);

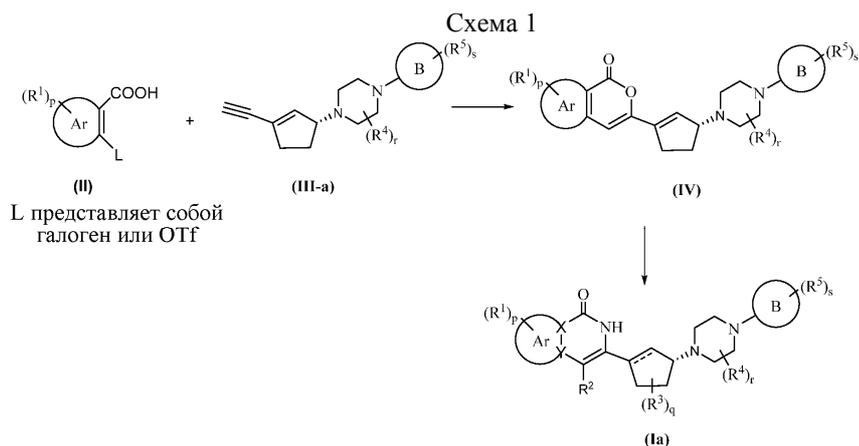
(R)-7-(3-(4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 28);

(R)-7-(3-(4-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 29);

- (R)-7-(3-(4-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-он (соединение 30);
- (R)-7-(3-(4-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-он (соединение 31);
- (R)-7-(3-(4-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-он (соединение 32);
- (R)-7-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-он (соединение 33);
- (R)-6-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (соединение 34);
- (R)-2-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбонитрил (соединение 35);
- (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 36);
- (R)-4-(4-(3-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 37);
- (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 38);
- (R)-7-(3-(4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-он (соединение 39);
- (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 40);
- (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-*b*]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 41);

- (R)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 42);
- (R)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 43);
- (R)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 44);
- (S)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 45);
- (S)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 46);
- (R)-6-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 47);
- (R)-6-(3-(4-фенилпиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 48);
- (R)-N-метил-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 49);
- (R)-6-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (соединение 50);
- (R)-6-(3-(4-(тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 51);
- (R)-3-фтор-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 52);
- (R)-4-(4-(3-(1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 53);
- (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-с]пиримидин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 54);
- (R)-3-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)пирроло[1,2-с]пиримидин-1(2H)-он (соединение 55) и
- (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 56).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения соединения общей формулы (I), где все символы определены ранее, могут быть получены посредством способов, приведенных на схемах 1-15 и в примерах. Иллюстративные процедуры показаны ниже, тем не менее, данные способы синтеза не должны истолковываться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом, который лежит во всем роде, описанном соединением формулы (I), как раскрыто в данном документе выше.



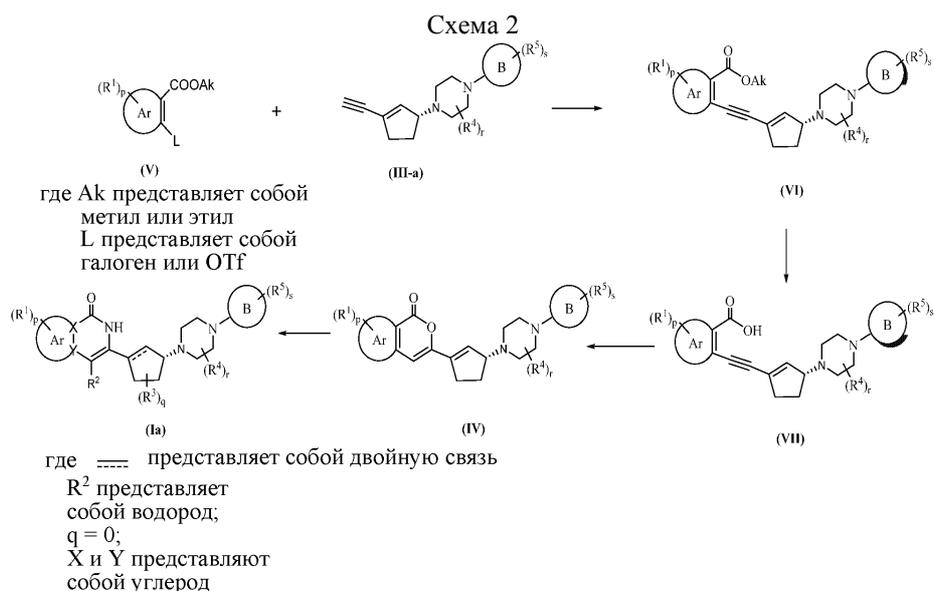
где \equiv представляет собой двойную связь
 R^2 представляет собой водород;
 $q = 0$;
 X и Y представляют собой углерод

На схеме 1 показан способ получения соединений формулы, представленной в виде (Ia), в соответствии с одним вариантом осуществления. Соединения формулы (Ia), где R^2 представляет собой водород, $q=0$, \equiv представляет собой двойную связь, X и Y представляют собой углерод, и все другие обозначения, определенные формулой (I), могут быть получены из соединений формулы (III-a), где R^4 и R^5 определены формулой (I).

Соединения формулы (II), где L представляет собой галоген или трифторметансульфонат (OTf), и все другие обозначения определены формулой (I), подвергают реакции сочетания по Соногашира с помощью соединений формулы (III-a), где R^4 и R^5 определены ранее в формуле (I), а затем циклизации *in situ* с получением соединений формулы (IV). Реакцию сочетания по Соногашира можно осуществлять при различных условиях сочетания и в подходящем растворителе или растворителях, например галогенированном углеводороде, таком как дихлорметан или хлороформ, ароматическом углеводороде, таком как ксилол, толуол или бензол, эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, апротонном растворителе, таком как диметилформамид, диметилсульфоксид, ацетонитрил или *N*-метил-2-пирролидинон, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, триэтиламин, диэтилизопропиламин, диизопропилэтиламин или т.п., и палладиевого катализатора, такого как бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид $[(PPh_3)_2PdCl_2]$, бис(трифенилфосфин)палладия(II) диацетат $[(PPh_3)_2Pd(OAc)_2]$, соединенный с сокаталитическим количеством меди(I)йодида (CuI), как хорошо известно в данной области (обзорная статья под ред. R. Chinchilla и C. Nejara; Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 5084) при температуре 0-120°C в течение периода 1-12 ч с получением соединений формулы (IV). Предпочтительно реакцию Соногашира осуществляют в безводном ацетонитриле в присутствии бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида с использованием диизопропилэтиламина или триэтиламина в качестве основания при 60-65°C в атмосфере азота в течение 3 ч.

Соединения формулы (IV), где все обозначения определены формулой (I), можно обрабатывать аммиаком с получением соединений формулы (Ia); где R^2 представляет собой водород, $q=0$, \equiv представляет собой двойную связь, X и Y представляют собой углерод, и все другие обозначения определены формулой (I). Предпочтительно реакцию осуществляют в присутствии раствора аммиака в метаноле при 85°C в течение 3 ч.

Соединения формулы (Ib), где R^2 представляет собой водород, $q=0$, \equiv представляет собой двойную связь, X и Y представляют собой углерод, и все другие обозначения определены формулой (I), могут быть получены из соединений формулы (III-b), где R^4 и R^5 определены формулой (I), с использованием способа, подобного описанному на схеме 1.



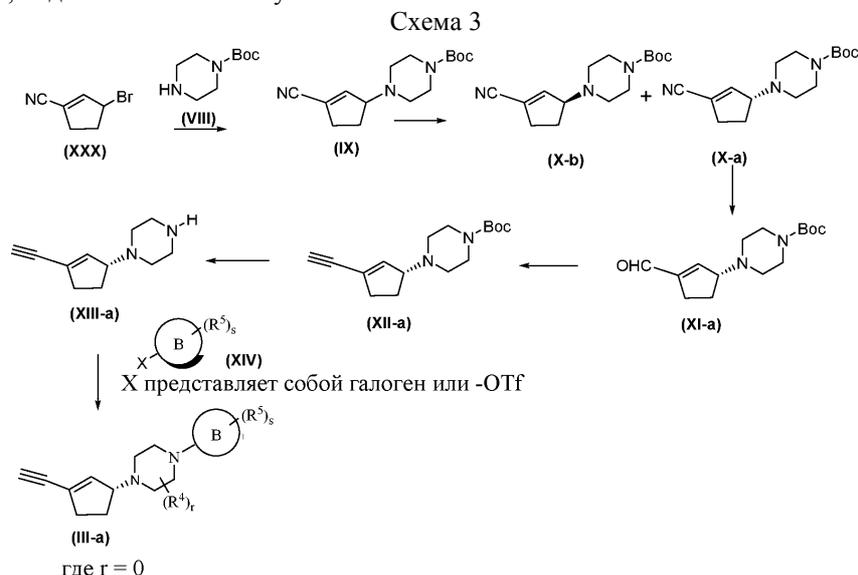
На схеме 2 показан способ получения соединений формулы (Ia) в соответствии с одним вариантом осуществления. Соединения формулы (Ia), где R^2 представляет собой водород, $q=0$, \equiv представляет собой двойную связь, X и Y представляют собой углерод, и все другие обозначения определены формулой (I), могут быть получены из соединений формулы (III-a), где R^4 и R^5 определены формулой (I).

Соединения формулы (V), где L представляет собой галоген или трифторметансульфонат (OTf), и все другие обозначения определены формулой (I), подвергают реакции сочетания по Соногашира с помощью соединения формулы (III-a), где R^4 и R^5 определены ранее в формуле (I), с получением соединений формулы (VI). Предпочтительно реакцию Соногашира осуществляют в безводном ацетонитриле в присутствии бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорида с использованием диизопропилэтиламина или триэтиламина в качестве основания при 60-80°C в атмосфере азота в течение 3-18 ч.

Соединения формулы (VI), где все обозначения определены формулой (I), гидролизуют с использованием гидроксида натрия в воде и метаноле с получением соединений формулы (VII); и дополнительно циклизируют с получением соединений формулы (IV) с использованием кислоты Льюиса, такой как трифторметансульфоновая кислота.

Соединения формулы (IV), где все обозначения определены формулой (I), можно обрабатывать аммиаком с получением соединений формулы (Ia); где R^2 представляет собой водород, $q=0$, \equiv представляет собой двойную связь, X и Y представляют собой углерод, и все другие обозначения определены формулой (I). Предпочтительно реакцию осуществляют в присутствии раствора аммиака в метаноле при 85°C в течение 3 ч.

Соединения формулы (Ib), где R^2 представляет собой водород, $q=0$, \equiv представляет собой двойную связь, X и Y представляют собой углерод, и все другие обозначения определены формулой (I), могут быть получены из соединений формулы (III-b), где R^4 и R^5 определены формулой (I), с использованием способа, подобного описанному на схеме 2.



На схеме 3 показан способ получения энантимерно чистых соединений формулы (III-a). Соедине-

ния формулы (III-a), где $r=0$ и все другие обозначения определены соединениями формулы (I), могут быть получены из соединения (IX). Соединение (IX) получают из соединения (XXX) и (VIII) в соответствии с процедурой, описанной в WO 20149872.

Рацемическое соединение формулы (IX) можно подвергать препаративной хиральной HPLC для разделения двух энантиомеров соединения (X-b) и соединения (X-a). Энантиомерно чистое соединение формулы (III-a) можно синтезировать, исходя из энантиомерно чистого соединения формулы (X-a).

Соединение формулы (X-a) можно обрабатывать диизобутилалюминия гидридом (DIBAL-H) в подходящем растворителе или смеси растворителей, например в тетрагидрофуране, толуоле, хлороформе, дихлорметане или т.п., при температуре (-78)-50°C в течение 1-16 ч с получением соединения формулы (XI-a).

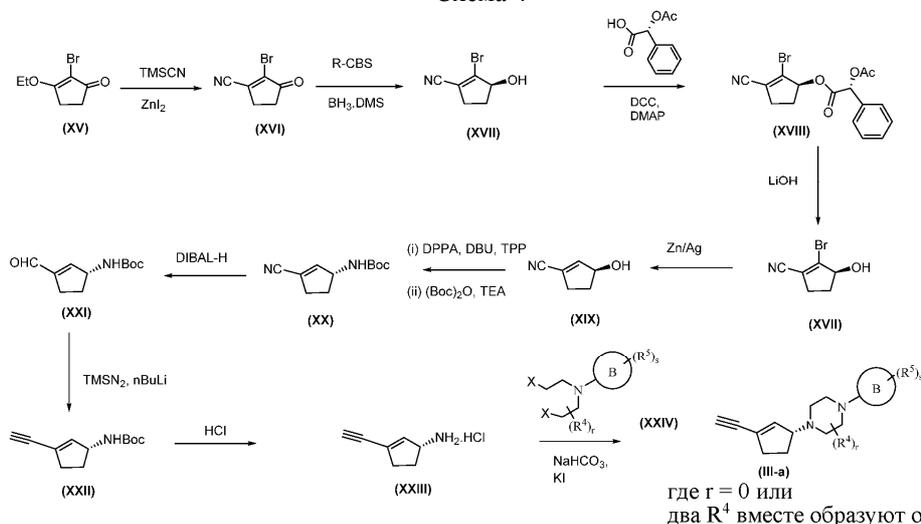
Соединение формулы (XI-a) можно обрабатывать раствором триметилсилилдиазометана (2M в диэтиловом эфире или в гексане) в подходящем растворителе, например тетрагидрофуране или т.п., в присутствии основания *n*-бутиллития или т.п. при температуре (-78)-50°C в течение 1-20 ч с получением соединения формулы (XII-a).

Соединение формулы (XII-a) подвергают снятию N-защитной группы с получением соединения формулы (XIII-a). Реакцию снятия N-защитной группы можно осуществлять с использованием стандартных процедур, обычно применяемых в синтетической органической химии или хорошо известных в литературе, например Greene T.W. et al., 1999. Предпочтительно реакцию осуществляют в дихлорметане с использованием хлористо-водородной кислоты в 1,4-диоксане.

Соединение формулы (XIII-a) вводят в реакцию с соединениями формулы (XIV), где X=F, Cl, Br, I или OTf, либо в условиях реакции нуклеофильного замещения или способа сочетания по Бухвальду с получением соединений формулы (III-a), где $r=0$ и все другие обозначения определены соединениями формулы (I). Реакцию можно осуществлять в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид, *N,N*-диметилформамид, 1,4-диоксан, ацетонитрил, дихлорметан, метанол или этанол, в присутствии основания, такого как карбонат калия, бикарбонат натрия, триэтиламин или т.п., при температуре 25-150°C в течение периода от 30 мин до 20 ч с получением соединений формулы (III-a). Предпочтительно реакцию осуществляют в *N,N*-диметилформамиде с использованием карбоната калия в качестве основания. С другой стороны, сочетание по Бухвальду можно осуществлять в растворителе, таком как толуол, трет-бутанол, диметилформамид, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран и/или ацетонитрил, в присутствии основания, такого как фосфат калия, карбонат калия, трет-бутоксид натрия, карбонат цезия, гексаметилдисилазан лития или т.п., палладиевых катализаторов, таких как палладия(II) ацетат (Pd(OAc)₂), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0), [Pd₂(dba)₃], при температуре 50-160°C и лиганда, такого как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos), 2-дициклогексилфосфино-2'-(*N,N*-диметиламино)бифенил (DavePhos), (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин (JohnPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил (MePhos) или т.п.

Энантиомерно чистое соединение формулы (III-b), где $r=0$ и все другие обозначения определены соединениями формулы (I), может быть синтезировано из энантиомерно чистого соединения формулы (X-b). Энантиомерно чистое соединение формулы (X-b) синтезируют посредством следующих способов, описанных на схеме 3, которое может быть дополнительно преобразовано в соединение формулы (III-b), где $r=0$ и все другие обозначения определены соединениями формулы (I); посредством следующих способов, описанных на схеме 3 относительно синтеза энантиомерно чистого соединения формулы (III-a).

Схема 4



На схеме 4 показан способ получения соединения формулы (III-a), где $r=0$ или два R^4 вместе могут образовывать оксо и все другие обозначения определены соединениями формулы (I), из соединения

формулы (XV). Соединение формулы (XV) может быть получено в соответствии с процедурой, описанной в Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42, 7, 1274-1281.

Соединение формулы (XV) вводят в реакцию с триметилсилилцианидом (TMSCN) и йодидом цинка в присутствии кислоты или йодидом цинка в дихлорметане с получением соединения формулы (XVI). Соединение формулы (XVI) вводят в реакцию с (R)-1,3а-диметил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2c][1,3,2]оксаборолом (R-CBS) (1M раствор в толуоле) и борандиметилсульфидным комплексом (BH₃.DMS) в тетрагидрофуране (THF) с получением соединения формулы (XVII) с энантиомерным избытком ~94,0%.

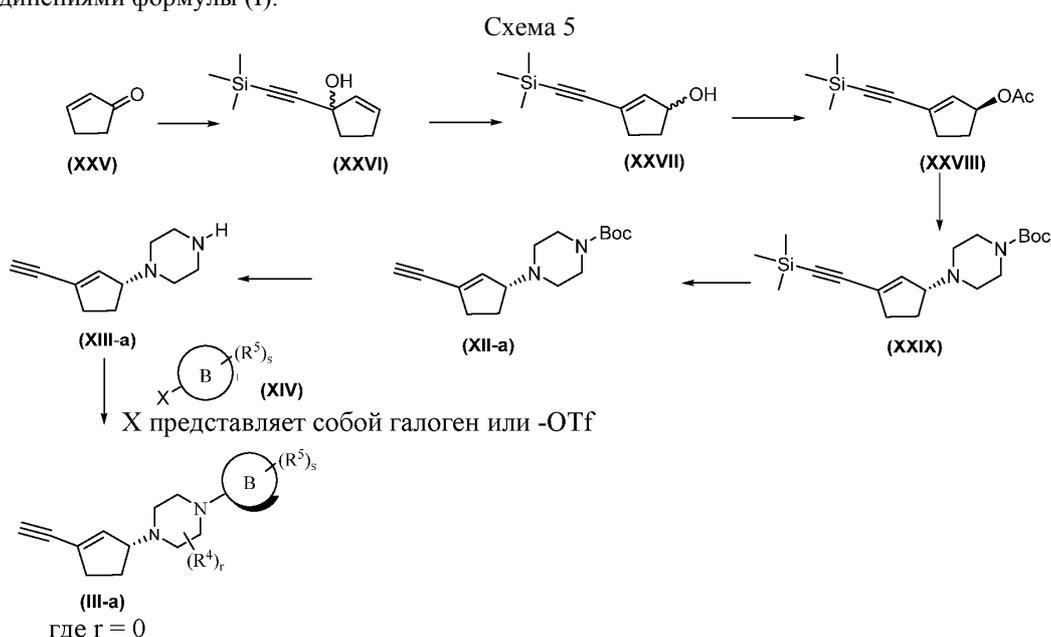
Соединение формулы (XVII), полученное на предыдущей стадии, подвергают реакции сочетания с (2R)-2-ацетокси-2-фенилуксусной кислотой с получением соединения формулы (XVIII) для обогащения энантиомерного избытка. Реакцию сочетания можно осуществлять в соответствии с условиями, известными специалисту в данной области, для преобразования карбоновых кислот в сложные эфиры. Реакцию можно осуществлять в органическом растворителе, например в N,N-диметилформамиде, тетрагидрофуране, галогенированном углеводороде, таком как хлороформ или дихлорметан, ароматическом углеводороде, таком как ксилол, бензол, толуол или их смеси или т.п., в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, диметиламинопиридин или т.п., при температуре 0-50°C с использованием реагентов, таких как 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDCI), 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC), и вспомогательных реагентов, таких как 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAT), гидроксibenзотриазола гидрат (HOBT) или т.п. Предпочтительно сочетание осуществляют в дихлорметане с использованием DCC и диметиламинопиридина в качестве основания.

Дальнейший сложноэфирный гидролиз соединения (XVIII) с использованием LiOH в THF-воде обеспечивает соединение формулы (XVII) с энантиомерным избытком ~98,5%.

Соединение формулы (XVII) вводят в реакцию с парой Zn-Ag с получением дебромированного продукта в качестве соединения формулы (XIX). Соединение формулы (XIX) подвергают реакции с [азидо(фенокси)фосфорил]оксибензолом в тетрагидрофуране; полученное в результате промежуточное соединение обрабатывают трифенилфосфином, Вос-ангидридом и триэтиламином с получением соединения формулы (XX).

Соединение формулы (XX) подвергают восстановлению с использованием диизобутилалюминия гидрида (DIBAL-H) в дихлорметане с получением соединения формулы (XXI), которое в свою очередь обрабатывают триметилсилилдиазометаном и н-бутиллитием в тетрагидрофуране с получением соединения формулы (XXII).

Соединение формулы (XXII) обрабатывают хлористо-водородной кислотой в дихлорметане или диоксане с получением соединения формулы (XXIII) в виде соли хлористо-водородной кислоты, которую в свою очередь вводят в реакцию с соединением формулы (XXIV), где r=0 или два R⁴ вместе могут образовывать оксо, все другие обозначения определены соединениями формулы (I) и X представляет собой галоген, тозилат (OTs), мезилат (OMs) или любую другую уходящую группу, с получением соединений формулы (III-a), где r=0 или два R⁴ вместе могут образовывать оксо и все другие обозначения определены соединениями формулы (I).



На схеме 5 показан способ получения соединений формулы (III-a), где r=0 и все другие обозначения определены соединениями формулы (I), из соединения, представленного формулой (XXV). Соединение

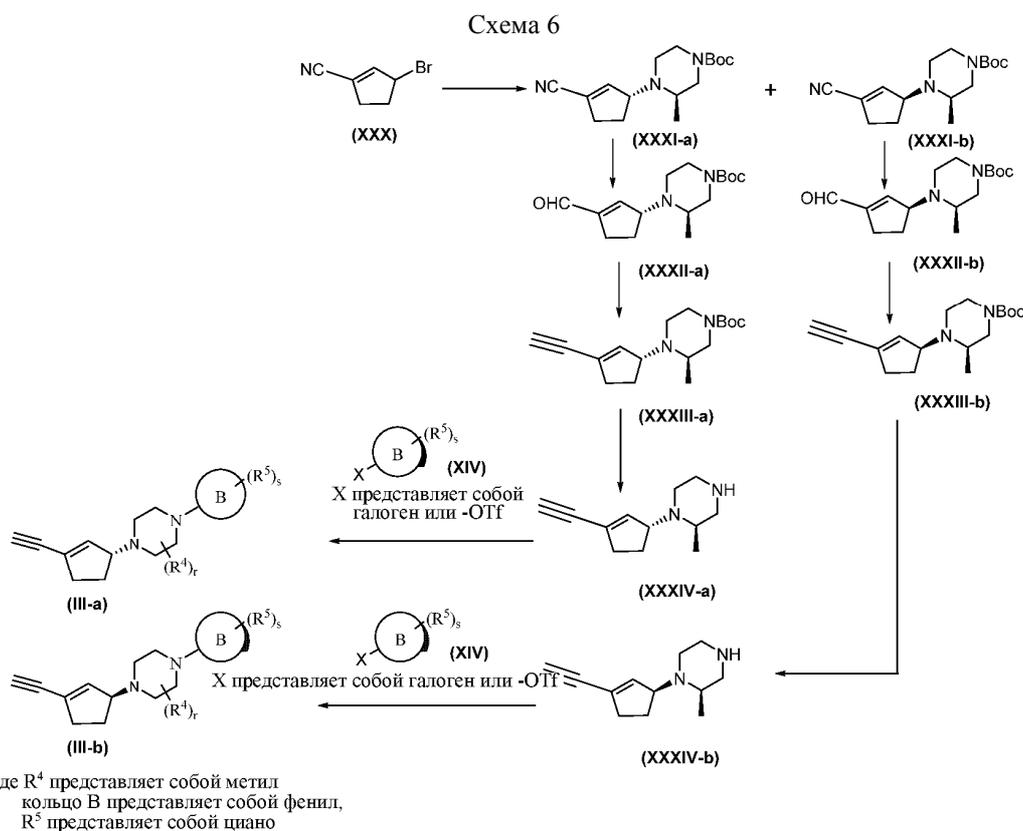
формулы (XXV) является коммерчески доступным.

Соединение формулы (XXV) вводят в реакцию с триметилсилацетиленом в присутствии основания, такого как *n*-бутиллитий в тетрагидрофуране, с получением соединения формулы (XXVI). Соединение формулы (XXVI) обрабатывают водным раствором серной кислоты с получением мигрированного продукта в виде (XXVII).

Соединение формулы (XXVII), полученное на предыдущей стадии, подвергают реакции энантиомерно селективного ацилирования с винилацетатом в присутствии фермента, такого как липаза PS "Amano" SD, с получением соединения формулы (XXVIII).

Соединение формулы (XXVIII) вводят в реакцию с производным пиперазина в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)Pd(0), с получением продукта реакции сочетания в виде соединения формулы (XXIX).

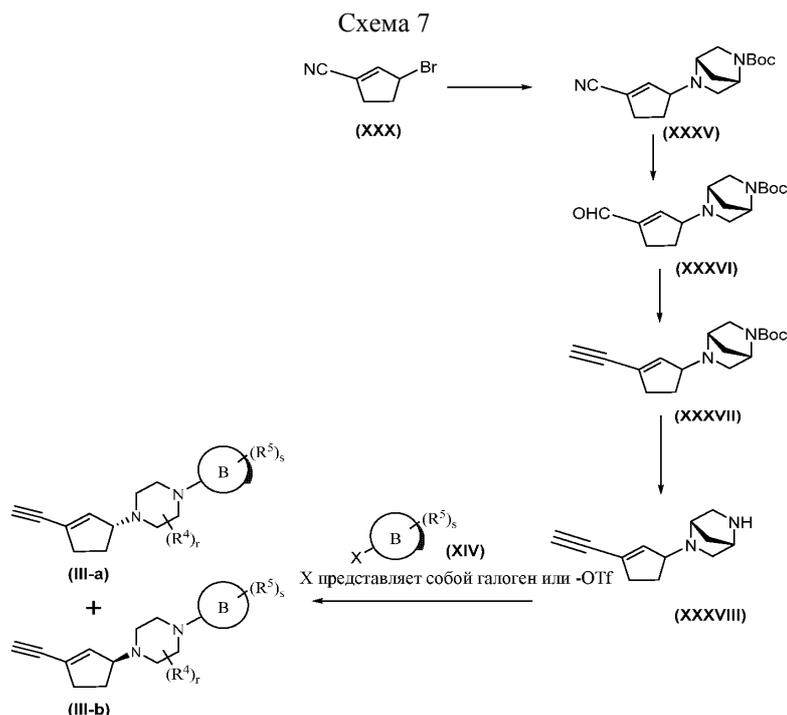
Соединение формулы (XXIX) подвергают реакции снятия защитной группы с использованием тетрабутиламмония фторида (TBAF) с получением соединения формулы (XII-a). Соединение формулы (XII-a) можно превратить в соединение формулы (III-a) посредством следующей процедуры, описанной на схеме 3.



На схеме 6 показан способ получения соединений формулы (III-a) и (III-b), где R⁴ представляет собой метил, кольцо В представляет собой фенил и R⁵ представляет собой циано, и все другие обозначения определены соединениями формулы (I), из соединения формулы (XXX).

Соединение формулы (XXX) вводят в реакцию с трет-бутил-(R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилатом в присутствии основания, такого как карбонат калия в ацетонитриле, в качестве растворителя с получением соединения в виде диастереомерной смеси. Смесь соединений разделяют посредством колоночной хроматографии с получением двух диастереомеров соединения формул (XXXI-a) и (XXXI-b). Соединения формулы (III-a) и (III-b), где R⁴ представляет собой метил, кольцо В представляет собой фенил и R⁵ представляет собой циано, и все другие обозначения определены соединениями формулы (I), могут быть синтезированы посредством способов, описанных на схеме 3, исходя из соединений формулы (XXXI-a) и соединения формулы (XXXI-b) соответственно.

Схема 7

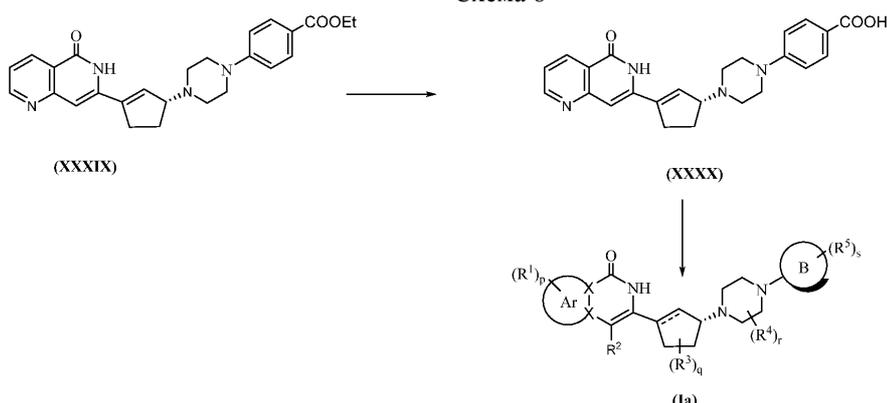


где два R^4 вместе образуют гетероцикл;
кольцо B представляет собой фенил, ;
 R^5 представляет собой циано

На схеме 7 показан способ получения соединений формулы (III-a) и (III-b), где два R^4 вместе образуют мостиковое гетероциклическое кольцо, кольцо B представляет собой фенил и R^5 представляет собой циано, и все другие обозначения определены соединением формулы (I), из соединения формулы (XXX).

Соединение формулы (XXX) вводят в реакцию с трет-бутил-(1S,4S)-2,5-дизабцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилатом в присутствии основания, такого как карбонат калия, в ацетонитриле в качестве растворителя с получением соединения в виде диастереомерной смеси (XXXV). Соединения формулы (III-a) и (III-b), где два R^4 вместе образуют мостиковое гетероциклическое кольцо (1S,4S)-2,5-дизабцикло[2.2.1]гептана, кольцо B представляет собой фенил и R^5 представляет собой циано, и все другие обозначения определены соединением формулы (I), могут быть синтезированы, исходя из соединений формулы (XXXV), посредством способов, описанных на схеме 3, и разделения посредством хиральной HPLC.

Схема 8



где \equiv представляет собой двойную связь

кольцо Ar представляет собой пиридил,
X и Y представляют собой углерод,
 r, q, r равняются 0,
 R^2 представляет собой водород,
кольцо B представляет собой фенил,
 R^5 представляет собой $-\text{CONR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$.

На схеме 8 показан способ получения соединений формулы (Ia), где R^2 представляет собой водород, r, q и $r=0$, \equiv представляет собой двойную связь, кольцо Ar представляет собой пиридил, X и Y представляют собой углерод, кольцо B представляет собой фенил, R^5 представляет собой $-\text{CONR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, из со-

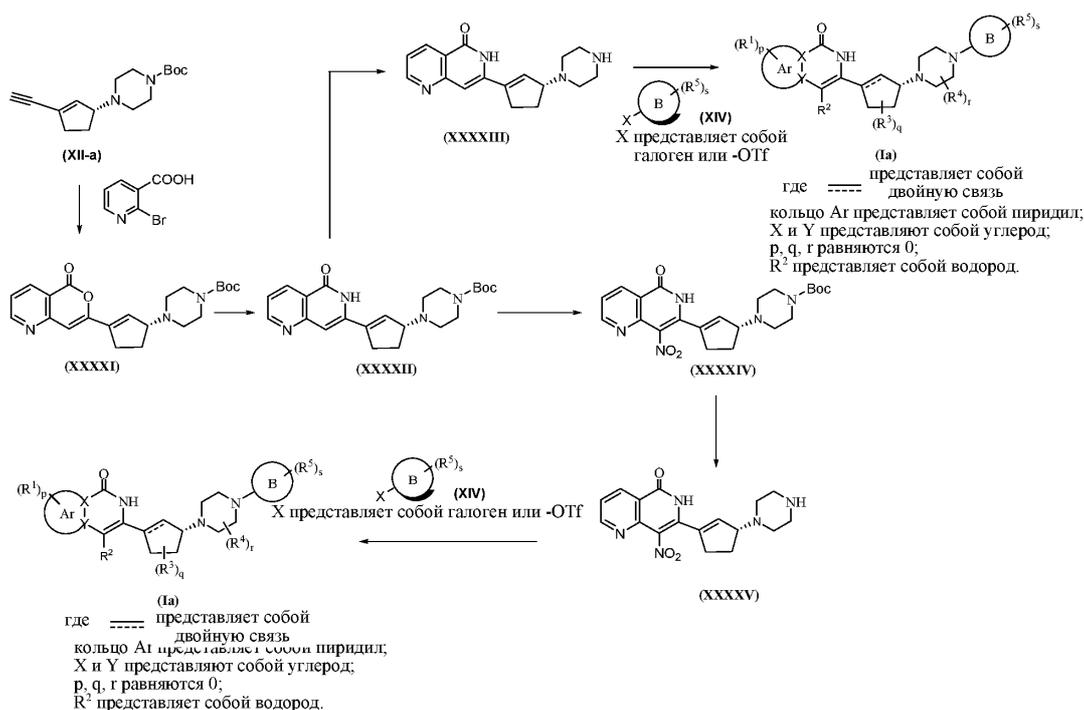
единения формулы (XXXIX). Соединения формулы (XXXIX) могут быть получены посредством способа, описанного на схеме 1.

Соединение формулы (XXXIX) можно превратить в соединение формулы (XXXX) в соответствии с условиями реакции, известными в данной области, для превращения эфиров карбоновой кислоты в карбоновые кислоты. Предпочтительно реакцию осуществляют с использованием гидроксида натрия в качестве основания и воды-этанола в качестве растворителя.

Соединение формулы (XXXX) вводят в реакцию с алкиламина гидрохлоридом. Реакцию можно осуществлять с использованием условий, обычно применяемых для синтеза амидов из кислот. Реакцию можно осуществлять в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид (DMSO), N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, хлороформ, дихлорметан, ксилол, бензол или их смеси, или т. п. в присутствии основания, такого как метиламин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин или т. п., при температуре от 0 до 100°C с использованием реагента(реагентов), такого как тионилхлорид, хлорид фосфора, оксалилхлорид, алкилхлорформиат, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI), N,N-дициклогексилкарбодиимид (DCC), вспомогательных реагентов, таких как гидроксibenзотриазол (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAT), N,N,N,N-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU), (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат) (HATU) или т. п. Предпочтительно, реакцию сочетания осуществляют в DMSO с использованием HATU и диизопропилэтиламина (DIPEA) в качестве основания.

Соединения формулы (Ib), где R² представляет собой водород, p, q и r=0, ===== представляет собой двойную связь, кольцо Ar представляет собой пиридил, X и Y представляют собой углерод, кольцо B представляет собой фенил, R⁵ представляет собой -CONR^{1b}R^{1c}, могут быть получены из соединений формулы (III-b), где q=0, r=0, кольцо B представляет собой фенил, R⁵ представляет собой -COOEt, с использованием способа, подобного описанному на схеме 8.

Схема 9



На схеме 9 показан способ получения соединения формулы (Ia); где R² представляет собой водород, p, q и r равняются 0, ===== представляет собой двойную связь, кольцо Ar представляет собой пиридил, X и Y представляют собой углерод, и все другие обозначения определены соединением формулы (I), из соединения формулы (XII-a). Соединение формулы (XII-a) может быть получено посредством способа, описанного на схеме 3 или схеме 5.

Соединение формулы (XII-a) подвергают реакции сочетания по Соногашира с 2-бромникотиновой кислотой, а затем циклизации in situ с получением соединения формулы (XXXXI). Предпочтительно реакцию сочетания по Соногашира осуществляют в безводном ацетонитриле в присутствии бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида с использованием диизопропилэтиламина или триэтиламина в качестве основания при 60-85°C в атмосфере азота в течение 3-16 ч.

Соединения формулы (XXXXI) можно обрабатывать аммиаком с получением соединения формулы (XXXXII). Предпочтительно реакцию осуществляют в присутствии раствора аммиака в метаноле при 85°C в течение 3-24 ч.

Соединение формулы (XXXXII) подвергают снятию N-защитной группы с получением соединения

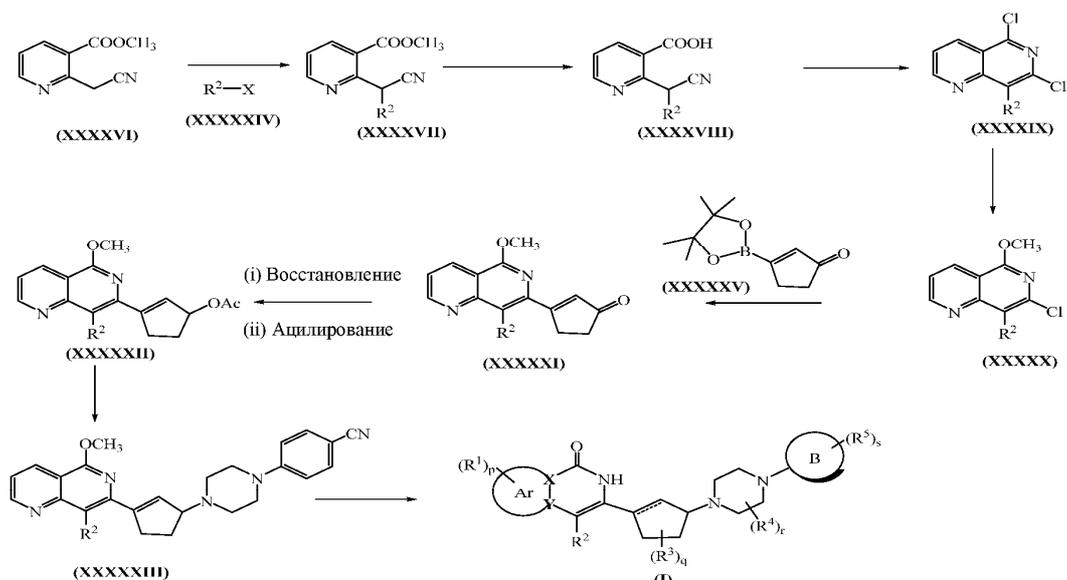
формулы (XXXXIII). Реакцию снятия N-защитных групп можно осуществлять с использованием стандартных процедур, обычно применяемых в синтетической органической химии или хорошо известных в литературе, например, Greene T.W. et al., 1999. Предпочтительно, реакцию осуществляют в дихлорметане с использованием хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане.

Соединение формулы (XXXXIII) вводят в реакцию с соединениями формулы (XIV), где X=F, Cl, Br, I или OTf, либо в условиях реакции нуклеофильного замещения, либо способа сочетания по Бухвальду с получением соединений формулы (Ia), где R² представляет собой водород, p, q, r=0, кольцо Ag представляет собой пиридил, X и Y представляют собой углерод, и все другие обозначения определены соединениями формулы (I). Реакцию можно осуществлять в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, ацетонитрил, дихлорметан, метанол или этанол, в присутствии основания, такого как карбонат калия, бикарбонат натрия, триэтиламин или т. п., при температуре 25°C - 150°C в течение периода от 30 мин. до 20 ч. с получением соединения формулы (I). Предпочтительно, реакцию нуклеофильного замещения осуществляют в N,N-диметилформамиде с использованием карбоната калия в качестве основания. С другой стороны, сочетание по Бухвальду можно осуществлять в растворителе, таком как толуол, трет-бутанол, диметилформамид, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран и/или ацетонитрил, в присутствии основания, такого как фосфат калия, карбонат калия, трет-бутоксид натрия, карбонат цезия, лития гексаметилдисилазан или т.п., палладиевых катализаторов, таких как палладия(II) ацетат (Pd(OAc)₂), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0), [Pd₂(dba)₃], при температуре 50-160°C и лиганда, такого как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos), 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (DavePhos), (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин (JohnPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил (MePhos) или т.п.

Соединения формулы (XXXXII) вводят в реакцию с серной кислотой и азотной кислотой с получением соединения формулы (XXXXIV), которое при снятии защитной группы и реакции сочетания с соединениями формулы (XIV), где X=F, Cl, Br, I или OTf, либо в условиях реакции нуклеофильного замещения, либо способа связывания по Бухвальду, обеспечивало соединения формулы (Ia), где p, q и r равняются 0, R² представляет собой нитро, ===== представляет собой двойную связь, кольцо Ag представляет собой пиридил, X и Y представляют собой углерод и все другие обозначения определены соединением формулы (I).

Соединения формулы (Ib), где R² представляет собой водород или нитро, p, q и r равняются 0, ===== представляет собой двойную связь, кольцо Ag представляет собой пиридил, X и Y представляют собой углерод и все другие обозначения определены соединением формулы (I), из соединения формулы (XII-b). Соединение формулы (XII-b) может быть получено посредством способа, описанного на схеме 3.

Схема 10



На схеме 10 показан способ получения соединений формулы (I), где p, q, r равняются 0, R² представляет собой алкил, ===== представляет собой двойную связь, кольцо Ag представляет собой пиридил, X и Y представляют собой углерод, кольцо B представляет собой фенил и R⁵ представляет собой циано,

из соединения формулы (XXXXVI). Соединение формулы (XXXXVI) может быть получено в соответствии с процедурой, описанной в WO 2015/200677.

Соединение формулы (XXXXVI) вводят в реакцию с галогенидом формулы (XXXXXIV), где R² представляет собой алкил и X представляет собой галоген; в присутствии основания, такого как этоксид натрия, гидрид натрия, трет-бутоксид калия, карбонат калия или карбонат цезия, в растворителях, таких как ацетонитрил, DMF, THF или ацетон, с получением соединений формулы (XXXXVII), где R² представляет собой алкил. Предпочтительно реакцию алкилирования осуществляют в DMF в присутствии гидроксида натрия в качестве основания.

Посредством сложноэфирного гидролиза соединений формулы (XXXXVII) получают соединения формулы (XXXXVIII). Сложноэфирный гидролиз можно осуществлять с использованием стандартной процедуры, обычно применяемой в синтетической органической химии или хорошо известной в данной области, с реагентами, такими как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития или т.п., в растворителях, таких как спирт, THF, вода или т.п. или их смеси. Предпочтительно для реакции применяют водный раствор гидроксида натрия и метанола.

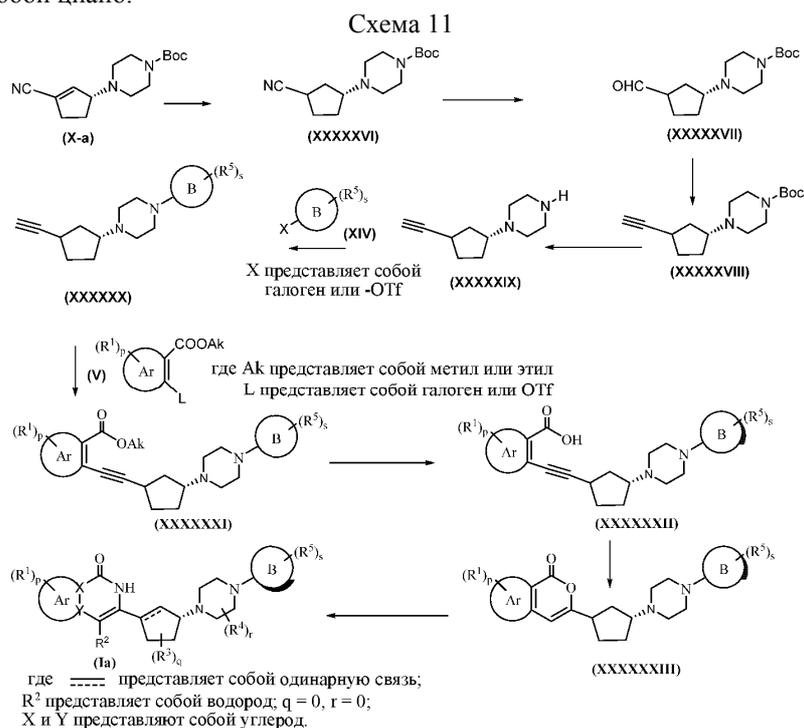
Соединения формулы (XXXXVIII), полученные таким образом, вводят в реакцию с фосфорилхлоридом или пентахлоридом фосфора с получением двуххлористых соединений формулы (XXXXIX) в условиях нагревания; полученные в результате продукты обрабатывали метоксидом натрия в метаноле с получением соединений формулы (XXXXX). Реакции можно осуществлять с использованием процедур, представленных в литературе (например, US 2004199024 и WO 201387805).

Соединения формулы (XXXXX), полученные на предыдущей стадии, подвергают реакции сочетания по Судзуки с бороновым сложным эфиром (полученным в соответствии с процедурой, приведенной в литературе, US 2012/77814), представленным формулой (XXXXXV), с получением соединений формулы (XXXXXI). Сочетание по Судзуки с бороновым сложным эфиром можно осуществлять посредством следующих процедур, хорошо известных в данной области.

Соединения формулы (XXXXXI), полученные на предыдущей стадии, обрабатывают восстанавливающими средствами, такими как боргидрид натрия в присутствии церия(III) хлорида, а затем осуществляют ацилирование с использованием уксусного ангидрида в присутствии основания, такого как триэтиламин и DMAP (4-диметиламинопиридин), с получением соединений формулы (XXXXXII).

Полученные соединения формулы (XXXXXII) вводили в реакцию с 4-(пиперазин-1-ил)бензонитрилом в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)Pd(0) (Pd(PPh₃)₄), с получением связанного продукта в виде соединений формулы (XXXXXIII).

Соединения формулы (XXXXXIII), полученные таким образом на предыдущей стадии, вводят в реакцию с триметилсилилхлоридом (TMS-Cl) и йодидом натрия с получением соединений формулы (I), где p, q, и r равняются 0, R² представляет собой алкил, кольцо Ar представляет собой пиридил, X и Y представляют собой углерод, \equiv представляет собой двойную связь, кольцо B представляет собой фенил и R⁵ представляет собой циано.

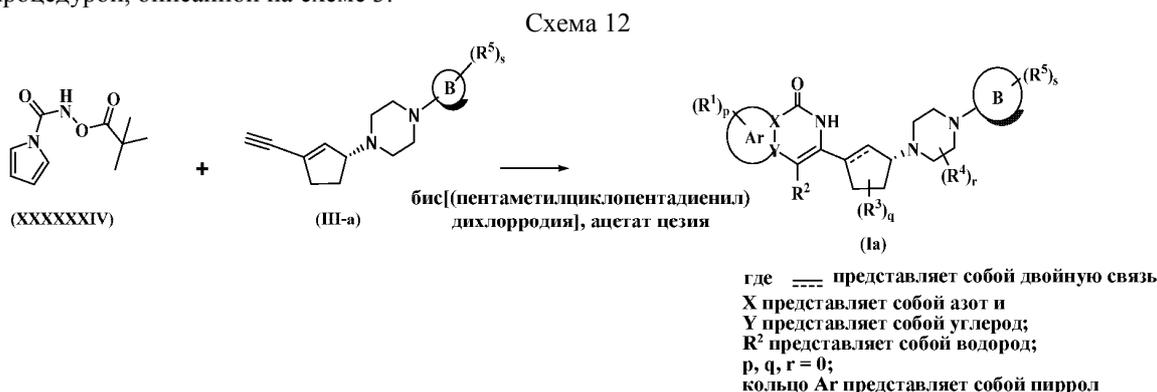


На схеме 11 показан способ получения соединения формулы (Ia), где R² представляет собой водо-

род, $q=0$, $r=0$, X и Y представляют собой углерод, \equiv представляет собой одинарную связь и все другие обозначения определены в общей формуле (I), из соединения формулы (X-a). Соединение формулы (X-a) может быть получено в соответствии с процедурой, описанной на схеме 3.

Соединения формулы (X-a) восстанавливают до соединения формулы (XXXXXXVI). Соединение формулы (XXXXXXVI) дополнительно превращают в соединения формулы (Ia), где R^2 представляет собой водород, $q=0$, $r=0$, X и Y представляют собой углерод, \equiv представляет собой одинарную связь и все другие обозначения определены в общей формуле (I), посредством следующих процедур, описанных на схемах 2 и 3.

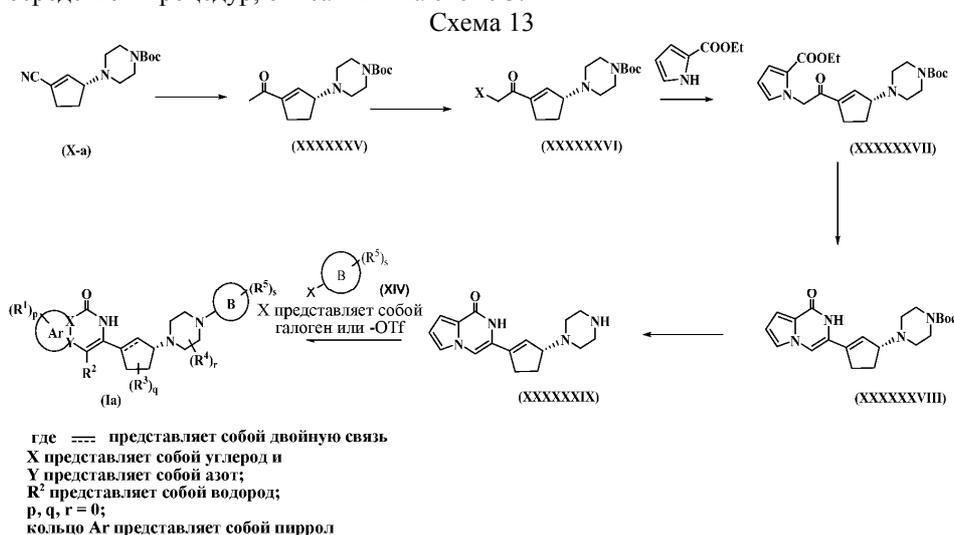
Соединения формулы (Ib), где R^2 представляет собой водород, $q=0$, $r=0$, X и Y представляют собой углерод, \equiv представляет собой одинарную связь и все другие обозначения определены в общей формуле (I), из соединения формулы (X-b). Соединение формулы (X-b) может быть получено в соответствии с процедурой, описанной на схеме 3.



На схеме 12 показан способ получения соединений формулы (Ia) в соответствии с одним вариантом осуществления. Соединения формулы (Ia), где X представляет собой азот, Y представляет собой углерод, R^2 представляет собой водород, p, q , и r равняются 0, \equiv представляет собой двойную связь, кольцо Ar представляет собой пиррол и все обозначения определены формулой (I), могут быть получены из соединений формулы (III-a), где кольцо B, R^5 и s определены формулой (I). Соединения формулы (III-a) могут быть получены посредством процедур, описанных на схеме 3.

Соединения формулы (XXXXXXIV) подвергают катализируемому Rh(III) сочетанию с соединением формулы (III-a), где все обозначения определены формулой (I), с получением соединений формулы (I). Реакцию можно осуществлять в присутствии органического растворителя, например метанола, ацетонитрила, N,N-диметилформамида, тетрагидрофурана, галогенированного углеводорода, такого как хлороформ или дихлорметан, ароматического углеводорода, такого как ксилол, бензол, толуол или т.п. или их смесей. Предпочтительно реакцию сочетания осуществляют в метаноле в присутствии бис[(пентаметилциклопентадиенил)дихлорродия] с использованием цезия ацетата при 30°C в атмосфере азота.

Соединения формулы (Ib), где X представляет собой азот, Y представляет собой углерод, R^2 представляет собой водород, p, q , и r равняются 0, \equiv представляет собой двойную связь, кольцо Ar представляет собой пиррол и все обозначения определены формулой (I), могут быть получены из соединения формулы (III-b), где кольцо B, R^5 и s определены формулой (I). Соединения формулы (III-b) могут быть получены посредством процедур, описанных на схеме 3.

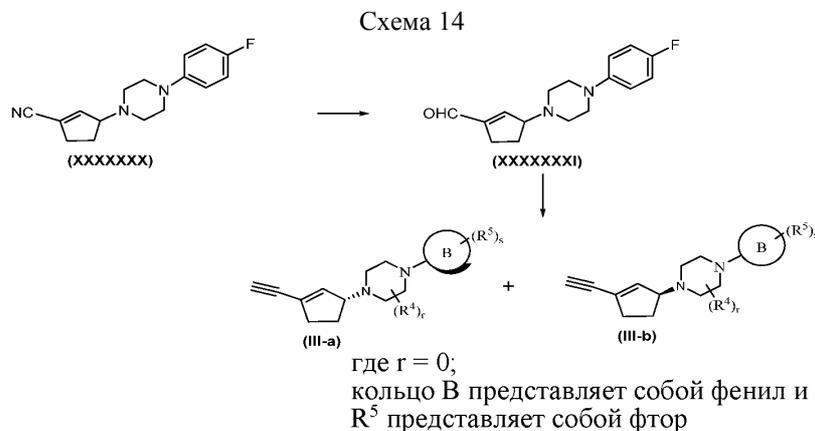


На схеме 13 показан способ получения соединений формулы (Ia) в соответствии с одним вариантом осуществления. Соединения формулы (I), где X представляет собой углерод, Y представляет собой азот, R² представляет собой водород, p, q и r равняются 0, \equiv представляет собой двойную связь, кольцо Ag представляет собой пиррол и все обозначения определены формулой (I), могут быть получены из соединения формулы (X-a). Соединение формулы (X-a) может быть получено посредством процедур, описанных на схеме 3.

Соединение формулы (X-a) вводят в реакцию с метиллитием в THF с получением соединения формулы (XXXXXXV). Соединение формулы (XXXXXXV), полученное таким образом, вводят в реакцию в условиях галогенирования, обычно применяемых в синтетической органической химии, с использованием галогенирующих средств, таких как N-бромсукцинимид, N-хлорсукцинимид, бромин, трибромид фосфора и трибромид алюминия. В одном варианте осуществления хлорирование осуществляют с использованием N-хлорсукцинимид в тетрагидрофуране с получением соединений формулы (XXXXXXVI), где X представляет собой галоген. Соединения формулы (XXXXXXVI), полученные таким образом на предыдущей стадии, вводят в реакцию с этил-1H-пиррол-2-карбоксилатом в присутствии основания, такого как карбонат цезия в DMF в качестве растворителя, с получением соединения формулы (XXXXXXVII).

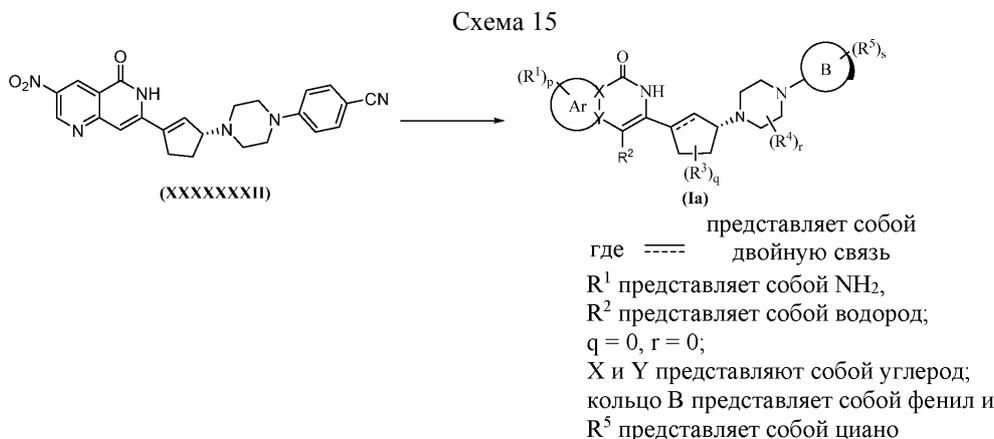
Соединение формулы (XXXXXXVII), полученное таким образом, вводят в реакцию с аммиаком в метаноле с получением циклизированного продукта в качестве соединения формулы (XXXXXXVIII). Соединение формулы (XXXXXXVIII), полученное на предыдущей стадии, подвергают снятию защитной группы в HCl в диоксане и дихлорметане с получением соединения формулы (XXXXXXIX). Соединение формулы (XXXXXXIX) вводят в реакцию с соединениями формулы (XIV), где X=F, Cl, Br, I или OTf и все другие обозначения определены формулой (I), либо в условиях реакции нуклеофильного замещения, либо способа сочетания по Бухвальду с получением соединений формулы (Ia), где X представляет собой углерод, Y представляет собой азот, R² представляет собой водород, p, q и r=0, \equiv представляет собой двойную связь и все обозначения определены формулой (I). Реакцию осуществляют в зависимости от природы X и R⁵ в соединении формулы (XIV) в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, ацетонитрил, дихлорметан, метанол или этанол, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, бикарбонат натрия, триэтиламин или т.п., при температуре 25-150°C в течение от 30 мин до 20 ч с получением соединений формулы (I). С другой стороны, сочетание по Бухвальду можно осуществлять при условиях реакции, известных в данной области. Предпочтительно сочетание по Бухвальду осуществляют в растворителе, таком как толуол, трет-бутанол, диметилформамид, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран и/или ацетонитрил, в присутствии основания, такого как фосфат калия, карбонат калия, трет-бутоксид натрия, карбонат цезия, гексаметилдисилазан лития или т.п., и палладиевого катализатора, такого как палладия(II) ацетат (Pd(OAc)₂), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0), [Pd₂((dba)₃], при температуре 50-160°C и лиганда, такого как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos), 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (DavePhos), (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин (JohnPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил (MePhos) или т.п.

Соединения формулы (Ib), где X представляет собой углерод, Y представляет собой азот, R² представляет собой водород, p, q и r равняются 0, \equiv представляет собой двойную связь, кольцо Ag представляет собой пиррол и все обозначения определены формулой (I), могут быть получены из соединения формулы (X-b). Соединение формулы (X-b) может быть получено посредством процедур, описанных на схеме 3.



Энантимерно чистое соединение формулы (III-a и III-b), где r=0, кольцо B представляет собой фенил и R⁵ представляет собой фтор и все другие обозначения определены соединениями формулы (I), может быть синтезировано из соединения формулы (XXXXXXX). Соединения формулы (XXXXXXX) могут быть синтезированы посредством следующих способов, описанных в литературе (WO 20149872); и

их можно дополнительно превращать в соединения формулы (III-a и III-b), где $r=0$, кольцо В представляет собой фенил и R^5 представляет собой фтор, все другие обозначения определены соединениями формулы (I), посредством следующих способов, описанных на схеме 3 для синтеза энантимерно чистого соединения формулы (III-a), а затем хирального разделения с использованием хиральной препаративной HPLC.



На схеме 15 показан способ получения соединений формулы, представленной в виде (Ia), в соответствии с одним вариантом осуществления. Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-NH_2$, R^2 представляет собой водород, $q=0$, $r=0$, \equiv представляет собой двойную связь, X и Y представляют собой углерод, кольцо В представляет собой фенил и R^5 представляет собой циано, и все другие обозначения определены формулой (I), могут быть получены из соединения формулы (XXXXXXXII), которое может быть получено в соответствии со способом, описанным на схеме 1.

Соединение формулы (XXXXXXXII) превращают в соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-NH_2$, R^2 представляет собой водород, $q=0$, $r=0$, \equiv представляет собой двойную связь, X и Y представляют собой углерод, кольцо В представляет собой фенил и R^5 представляет собой циано, и все другие обозначения определены формулой (I), посредством восстановления нитрогруппы до аминогруппы с использованием железа и уксусной кислоты в этаноле.

Промежуточные соединения и соединения согласно настоящему изобретению можно получать в чистой форме способом, известным per se, например, путем отгонки растворителя в вакууме и/или повторной кристаллизации остатка, полученного из подходящего растворителя, такого как пентан, простой диэтиловый эфир, изопропиловый эфир, хлороформ, дихлорметан, этилацетат, ацетон или их комбинации, или путем подвергания его одному из способов очистки, такому как колоночная хроматография (например, флэш-хроматография) на подходящем материале-основе, таком как оксид алюминия или силикагель, с применением элюента, такого как дихлорметан, этилацетат, гексан, метанол, ацетон и их комбинации. Способ препаративной LC-MS можно также применять для очистки молекул, описанных в данном документе.

Если не указано иное, исследование включает распределение реакционной смеси между органической и водной фазами, указанными в скобках, разделение слоев и высушивание органического слоя над сульфатом натрия, фильтрацию и выпаривание растворителя. Очистка, если не указано иное, включает очистку с помощью хроматографических методов с применением силикагеля, используя, в основном, подвижную фазу с подходящей полярностью.

Соли соединения формулы (I) можно получать путем растворения соединения в подходящем растворителе, например в хлорированном углеводороде, таком как метилхлорид или хлороформ, или низкомолекулярном алифатическом спирте, например этаноле или изопропанол, который затем обрабатывают необходимой кислотой или основанием, как описано в Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts, a review article in Journal of Pharmaceutical sciences volume 66, page 1-19 (1977)" и в "Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use", под ред. P.H. Einrich Stahland Camille G.wermuth, Wiley - VCH (2002). Списки подходящих солей также можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Например, это может быть соль щелочного металла (например, натриевая или калиевая), щелочно-земельного металла (например, кальциевая) или аммония.

Соединение по настоящему изобретению или композицию на его основе потенциально можно вводить в виде фармацевтически приемлемой кислоты присоединения, нейтрализованного основания или соли присоединения, образующихся путем осуществления реакции с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, хлорная кислота, азотная кислота, тиоциановая кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота и

фумаровая кислота, или путем осуществления реакции с неорганическим основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия. Превращения в соль достигают путем обработки основного соединения, по меньшей мере, стехиометрическим количеством соответствующей кислоты.

Как правило, свободное основание растворяют в инертном органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир, этилацетат, хлороформ, этанол, метанол и т.п., а кислоту добавляют в сходный растворитель. Смесь поддерживают при подходящей температуре (например, от 0 до 50°C). Полученная в результате соль осаждается самопроизвольно или может быть выделена из раствора с помощью менее полярного растворителя.

Стереизомеры соединений формулы I согласно настоящему изобретению могут быть получены путем стереоспецифического синтеза или разделения рацемического соединения с использованием оптически активного амина, кислоты или образующего комплекс средства и отделения диастереомерной соли/комплекса путем фракционированной кристаллизации или колоночной хроматографии.

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, таких как кето-енольные таутомеры. Такие таутомерные формы рассматривают как аспект настоящего изобретения, и такие таутомеры могут находиться в равновесии или могут преобладать в одной из форм.

Настоящее изобретение, кроме того, предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединения общей формулы (I), как определено выше, его стереоизомеры, его фармацевтически приемлемые соли в комбинации с одним или более общепринятыми фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями, вспомогательными средствами и т.п.

Фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное средство предпочтительно является химически инертным по отношению к соединению согласно настоящему изобретению и не обладает вредными побочными эффектами или токсичностью в условиях применения. Такие фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные средства включают физиологический раствор (например, 0,9% физиологический раствор), Cremophor EL® (представляющий собой производное касторового масла и этиленоксида, поставляемое Sigma Chemical Co., Сент-Луис, штат Миссури) (например, 5% Cremophor EL/5% этанола/90% физиологического раствора, 10% Cremophor EL/90% физиологического раствора или 50% Cremophor EL/50% этанола), пропиленгликоль (например, 40% пропиленгликоля/10% этанола/50% воды), полиэтиленгликоль (например, 40% PEG 400/60% физиологического раствора) и спирт (например, 40% этанола/60% воды). Предпочтительным фармацевтическим носителем является полиэтиленгликоль, такой как PEG 400, и, в частности, композиция, содержащая 40% PEG 400 и 60% воды или физиологического раствора. Выбор носителя будет частично определяться конкретным выбранным соединением, а также конкретным способом, используемым для введения композиции. Соответственно, существует широкий спектр подходящих составов фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Следующие составы для перорального, аэрозольного, парентерального, подкожного, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, интратекального, интраперитонеального, ректального и вагинального введения являются исключительно иллюстративными, а не ограничивающими.

Фармацевтические композиции можно вводить парентерально, например внутривенно, внутриартериально, подкожно, внутривенно, интратекально или внутримышечно. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены композиции для парентерального введения, которые содержат раствор соединения согласно настоящему изобретению, растворенного или суспендированного в приемлемом носителе, подходящем для парентерального введения, в том числе водные и неводные, изотонические стерильные инъекционные растворы.

В целом, требования к эффективным фармацевтическим носителям для композиций для парентерального введения хорошо известны рядовому специалисту в данной области. См. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Филадельфия, штат Пенсильвания, Banker and Chalmers, ред., с. 238-250 (1982) и *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4-е изд., с. 622-630 (1986). Такие композиции включают растворы, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые приводят состав в изотоническое состояние с кровью предполагаемого реципиента, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Соединение можно вводить в физиологически приемлемом разбавителе в фармацевтическом носителе, таком как стерильная жидкость или смесь жидкостей, включая воду, физиологический раствор, водные растворы декстрозы и родственных сахаров, спирт, такой как этанол, изопропанол (например, при местных применениях) или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, диметилсульфоксид, кетали глицерина, такие как 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол, эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масло, жирная кислота, сложный эфир жирной кислоты, или глицерид, или ацетилированный глицерид жирной кислоты, с добавлением или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого мыло или детергент, суспендирующее средство, такое как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгирующие средства и другие фармацевтические вспомогательные вещества.

Масла, применяемые в составах для парентерального введения, включают нефтяные масла, масла животного происхождения, растительные и синтетические масла. Конкретные примеры масел, применимых в таких составах, включают арахисовое, соевое, кунжутное, хлопковое, кукурузное, оливковое, вазелиновое и минеральное масло. Подходящие для применения в составах для парентерального введения жирные кислоты включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту и изостеариновую кислоту. Этилолеат и изопропилмиристан являются примерами подходящих сложных эфиров жирных кислот.

Подходящие мыла для применения в составах для парентерального введения включают соли жирных кислот и щелочных металлов, аммониевые и триэтаноламинные соли, а подходящие детергенты включают (а) катионные детергенты, такие как, например, галогениды диметилдиалкиламмония и галогениды алкилпиридиния, (b) анионные детергенты, такие как, например, алкил-, арил- и олефинсульфонаты, алкил-, олефин- и моноглицеридсульфаты, сульфаты простых эфиров и сульфосукцинаты, (с) неионогенные детергенты, такие как, например, оксиды аминов жирного ряда, алканоламиды жирных кислот и сополимеры полиоксиэтилена и полипропилена, (d) амфотерные детергенты, такие как, например, алкил- β -аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также (е) их смеси.

Составы для парентерального введения будут, как правило, содержать от приблизительно 0,5% или меньше до приблизительно 25% или больше по весу соединения согласно настоящему изобретению в растворе. Можно использовать консерванты и буферы. Для минимизации или устранения раздражения в месте инъекции такие композиции могут содержать один или более неионогенных поверхностно-активных веществ с гидрофильно-липофильным балансом (HLB) от приблизительно 12 до приблизительно 17. Количество поверхностно-активного вещества в таких составах будет, как правило, находиться в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 15 вес.%. Подходящие поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиэтиленсорбитана и жирной кислоты, такие как сорбитанмоноолеат, и высокомолекулярные продукты присоединения этиленоксида к гидрофобному основанию, образованные путем конденсации пропиленоксида с пропиленгликолем. Составы для парентерального введения могут быть представлены в однодозовых или многодозовых герметизированных контейнерах, таких как ампулы и флаконы, и могут храниться в высушенном заморозкой (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого вспомогательного средства, например воды, для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного приема инъекционные растворы и суспензии можно получить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Составы для местного применения, в том числе такие, которые применимы для трансдермального высвобождения лекарственного средства, хорошо известны специалистам в данной области и в контексте настоящего изобретения являются подходящими для нанесения на кожу.

Подходящие для перорального введения составы могут состоять из (а) жидких растворов, таких как из эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, растворенного в разбавителях, таких как вода, физиологический раствор или апельсиновый сок; (b) капсул, саше, таблеток, леденцов и лепешек, при этом в каждом содержится предварительно определенное количество соединения согласно настоящему изобретению в виде твердых веществ или гранул; (с) порошков; (d) суспензий в соответствующей жидкости и (е) подходящих эмульсий. Жидкие составы могут включать разбавители, такие как вода и спирты, например этанол, бензиновый спирт и полиэтиленовые спирты, либо с добавлением, либо без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего средства или эмульгирующего средства. Формы в виде капсул могут находиться в стандартной желатиновой оболочке твердого или мягкого типа и при этом содержать, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал. Таблетированные формы могут включать одно или более из лактозы, сахарозы, маннита, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, альгиновой кислоты, микрокристаллической целлюлозы, гуммиарабика, желатина, гуаровой камеди, коллоидного диоксида кремния, кроскармеллозы натрия, талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, стеариновой кислоты и других вспомогательных средств, красителей, разбавителей, буферных средств, разрыхляющих средств, увлажняющих средств, консервантов, ароматизирующих средств и совместимых в фармакологическом отношении вспомогательных средств. Формы в виде леденцов могут содержать ингредиент, представляющий собой соединение, придающее вкус, как правило, сахарозу и гуммиарабик или трагакант, а также пастилки, содержащие соединение согласно настоящему изобретению в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик, эмульсии, гели и т.п., содержащие помимо соединения согласно настоящему изобретению вспомогательные средства, известные из уровня техники.

Соединение согласно настоящему изобретению отдельно или в комбинации с другими подходящими компонентами может быть составлено в аэрозольные составы, подлежащие введению посредством ингаляции. Соединение или эпимер согласно настоящему изобретению предпочтительно поставляется в тонкодисперсной форме вместе с поверхностно-активным веществом и пропеллентом. Типичные процентные содержания соединений согласно настоящему изобретению могут составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 вес.%, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 10 вес.%. Разумеется, поверхностно-активное вещество должно быть нетоксичным и предпочтительно растворимым в пропелленте. Примерами таких поверхностно-активных веществ являются сложные эфиры или

неполные сложные эфиры жирных кислот, содержащих от 6 до 22 атомов углерода, таких как капроновая, октановая, лауриновая, пальмитиновая, стеариновая, линолевая, линоленовая, олеостериновая и олеиновая кислоты, с алифатическим многоатомным спиртом или его циклическим ангидридом. Можно использовать смешанные сложные эфиры, такие как смешанные или природные глицериды. Поверхностно-активное вещество может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 вес.% композиции, предпочтительно от приблизительно 0,25 до приблизительно 5%. Композиция уравнивается стандартным пропеллентом. При необходимости можно также включать носитель, например лецитин, для интраназальной доставки. Данные аэрозольные составы можно поместить в приемлемые пропелленты, находящиеся под давлением, такие как дихлордифторметан, пропан, азот и т.п. Они также могут быть составлены в виде лекарственных форм для не находящихся под давлением препаратов, как, например, в аэрозольном ингаляторе или распылителе. Такие составы для распыления можно использовать для распыления на слизистую оболочку.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению может быть составлено в суппозитории путем смешивания с рядом оснований, таких как эмульгирующие основания или водорастворимые основания. Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пенки или составов для распыления, содержащих помимо ингредиента-соединения соответствующие носители, известные из уровня техники.

Концентрация соединения в фармацевтических составах может находиться в диапазоне, например, от менее приблизительно 1 до приблизительно 10%, от не менее приблизительно 20% до приблизительно 50% или больше по весу и может быть преимущественно выбрана в зависимости от объемов жидкостей и их вязкостей в соответствии с выбранным конкретным путем введения.

Например, типичная фармацевтическая композиция для внутривенного вливания может быть составлена так, чтобы содержать 250 мл стерильного раствора Рингера и 100 мг по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению. Современные способы получения соединений согласно настоящему изобретению для парентерального введения будут известны или очевидны специалистам в данной области и подробно описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Science (17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985).

Специалисту в данной области будет понятно, что в дополнение к вышеописанным фармацевтическим композициям соединение по настоящему изобретению может быть составлено в виде комплексов включения, таких как комплексы включения на основе циклодекстрина, или в виде липосом. Липосомы могут служить для целенаправленного воздействия соединения согласно настоящему изобретению на конкретную ткань, такую как лимфоидная ткань или раковые клетки печени. Также липосомы можно использовать для увеличения периода полувыведения соединения согласно настоящему изобретению. Доступно множество способов получения липосом, как описано, например, в Szoka et al., *Ann. Rev. Biophys.* 9, 467 (1980) и патентах США №№ 4235871, 4501728, 4837028 и 5019369.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в дозе, достаточной для лечения заболевания, состояния или нарушения. Такие дозы известны из уровня техники (см., например, в Physicians' Desk Reference (2004)). Соединения можно вводить с применением методик, таких как описанные, например, в Wasserman et al., *Cancer*, 36, pp. 1258-1268 (1975) и Physicians' Desk Reference, 58-е изд., Thomson PDR (2004).

Подходящие дозы и схемы дозирования можно определить с помощью общепринятых методик определения диапазона терапевтических доз, известных рядовому специалисту в данной области. Как правило, лечение начинают с меньших дозировок, которые меньше оптимальной дозы соединения согласно настоящему изобретению. Затем дозировку повышают путем небольших прибавлений до достижения оптимального эффекта при данных обстоятельствах. Способ согласно настоящему изобретению может предусматривать введение от приблизительно 0,1 мкг до приблизительно 50 мг по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению на 1 кг веса тела индивидуума. Для пациента весом 70 кг чаще будут использовать дозировки от приблизительно 10 мкг до приблизительно 200 мг соединения согласно настоящему изобретению в зависимости от физиологической реакции пациента.

В качестве примера и не ограничивая настоящее изобретение доза фармацевтически активного(активных) средства(средств), описанного(описанных) в данном документе для способов лечения или предупреждения заболевания или состояния, описанных выше, может составлять от приблизительно 0,001 до приблизительно 1 мг/кг веса тела субъекта в сутки, например приблизительно 0,001, 0,002, 0,005, 0,010, 0,015, 0,020, 0,025, 0,050, 0,075, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,5, 0,75 или 1 мг/кг веса тела в сутки. Доза фармацевтически активного(активных) средства(средств), описанного(описанных) в данном документе для описанных способов, может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг/кг веса тела субъекта, подлежащего лечению, в сутки, например приблизительно 1, 2, 5, 10, 15, 0,020, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 500, 750 или 1000 мг/кг веса тела в сутки.

Ингибиторы PARP по настоящему изобретению можно применять для лечения заболеваний и/или нарушений, которые включают без ограничения рак, инсульт, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона, менингит, инфаркт миокарда, ишемическую кардиомиопатию, сосудистое заболевание, септический шок, ишемическое повреждение, реперфузионное повреждение, нейротоксич-

ность, воспалительное заболевание и геморрагический шок. Ингибиторы PARP, упоминаемые в данном документе, можно применять в качестве отдельных средств и/или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами, так что они могут усиливать эффекты стандартных химиотерапевтических средств.

Виды рака, лечение которых можно осуществлять с использованием ингибиторов PARP, включают без ограничения рак молочной железы, глиобластома, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, меланому, рак толстой кишки, лейкоз и лимфому.

Используемые в настоящем документе термины "лечение", "предупреждение", "уменьшение интенсивности" и "ингибирование", а также родственные им слова необязательно на 100% означают или подразумевают лечение, предупреждение, уменьшение интенсивности или ингибирование. Точнее, существуют различные степени лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности и ингибирования, которые известны любому рядовому специалисту в данной области, как обладающие потенциальной пользой или терапевтическим эффектом. В связи с этим раскрытые способы могут обеспечивать любую степень любого уровня лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности или ингибирования нарушения или млекопитающего. Например, нарушение, в том числе его симптомы или состояния, можно уменьшить, например, на 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10%. Кроме того, лечение, предупреждение, уменьшение интенсивности или ингибирование, которое обеспечиваются способом согласно настоящему изобретению, могут включать лечение, предупреждение, уменьшение интенсивности или ингибирование одного или более состояний или симптомов нарушения, например, рака. Кроме того, для целей, предусмотренных в данном документе, "лечение", "предупреждение", "уменьшение интенсивности" или "ингибирование" могут охватывать задержку проявления нарушения или его симптома или состояния.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", применяемые в данном документе, относятся к достаточному количеству средства или соединения, подлежащего введению, которое будет ослаблять до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления результатом является снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, требуемое для обеспечения клинически существенного снижения симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления соответственное "эффективное" количество в любом отдельном случае определяют с применением методик, как, например, исследование с повышением дозы.

Термины "усиление" или "усиливающий", применяемые в данном документе, означают повышение или продление либо силы, либо длительности необходимого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических средств/режима, термин "усиливающий" относится к способности повышать или продлевать либо силу, либо длительность эффекта других терапевтических средств в системе.

Согласно настоящему изобретению термин "субъект" включает "животное", которое, в свою очередь, предусматривает млекопитающее, например, без ограничения из отряда Rodentia, такое как мыши, и из отряда Lagomorpha, такое как кролики. В одном аспекте млекопитающие относятся к отряду Carnivora, в том числе к Felines (кошки) и к Canines (собаки). В другом аспекте млекопитающие относятся к отряду Artiodactyla, в том числе к Bovines (коровы) и к Swine (свиньи), или к отряду Perissodactyla, в том числе к Equines (лошади). В дополнительном аспекте млекопитающие относятся к отряду Primates, Ceboidea или Simiiformes (обезьяны), или к отряду Anthropoidea (люди и человекообразные обезьяны). В еще одном аспекте млекопитающим является человек.

Термин "пациент" охватывает млекопитающих и животных, отличных от млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, кроме человека, таких как шимпанзе и другие человекообразные обезьяны, и видов обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Примеры животных, отличных от млекопитающих, включают без ограничения птиц, рыб и т.п. В одном варианте осуществления предусмотренных в данном документе способов и композиций млекопитающим является человек.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения или предупреждения нарушения, чувствительного к ингибированию активности PARP у млекопитающего, страдающего от него, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, эффективного количества соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления нарушение, указанное выше, представляет собой рак, который включает рак печени, меланому, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый или хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, нейробластома, карциному молочной железы, карциному яичника, карциному легкого, опухоль Вильмса, карциному шейки матки, карциному яичка, саркому мягких тканей, хронический лимфоцитарный лейкоз, первичную макроглобулинемию, карциному мочевого пузыря, хронический миелолейкоз, первичную карциному головного мозга, злокачественную мела-

ному, мелкоклеточную карциному легкого, карциному желудка, карциному толстой кишки, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественную карциноидную карциному, злокачественную меланому, хориокарциному, грибovidный микоз, карциному головы или шеи, остеобластическую саркому, карциному поджелудочной железы, острый миелолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, нейробластому, рабдомиосаркому, саркому Капоши, урогенитальную карциному, карциному щитовидной железы, карциному пищевода, злокачественную гиперкальцемию, гиперплазию шейки матки, почечно-клеточную карциному, карциному эндометрия, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, карциному коры надпочечников, рак кожи или карциному предстательной железы.

Химиотерапевтическое средство, указанное выше, выбрано из следующего: бусульфан, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосамид, ифосфамид, темозоломид, бендамустин, цисплатин, митомицин С, блеомицин, карбоплатин, камптотецин, иринотекан, топотекан, доксорубицин, эпирубицин, акларубицин, митоксантрон, эллиптиний, этопозид, 5-азациитидин, гемцитабин, 5-фторурацил, метотрексат, 5-фтор-2'-дезоксинуридин, флударабин, неларабин, цитарабин (ага-С), аланозин, пралатрексат, пеметрексед, гидроксимочевина, тиогуанин, колхицин, винбластин, винкристин, винорелбин, паклитаксел, иксабепилон, кабазитаксел, доцетаксел, кампат, панитумумаб, офатумумаб, бевацизумаб, трастузумаб, адалимумаб, иматиниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, сорафениб, сунитиниб, nilотиниб, дазатиниб, пазопаниб, темсиролимус, эверолимус, вориносат, ромидеписин, тамоксифен, летрозол, фулвестрант, митогуазон, октреотид, ретиноевая кислота, триоксид мышьяка, золедроновая кислота, бортезомиб, талидомид или леналидомид.

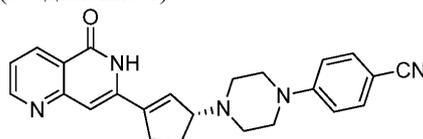
Сверхактивация PARP приводит к гибели некротических клеток в результате исчерпания NAD^+ и АТФ. Пациенты, страдающие от рака, которые проходили лучевую терапию, или лечение которых осуществляли с использованием химиотерапевтических средств, которые повреждают ДНК, имеют разрывы цепи ДНК. Активация PARP в таких случаях обеспечивает репарацию поврежденной ДНК, что приводит, таким образом, к нежелательной устойчивости к химиотерапевтическим средствам (и последующей неэффективности). В таком случае ожидается, что лечение с помощью ингибитора PARP делает процесс репарации неэффективным и вызывает гибель клеток.

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ повышения чувствительности пациента, у которого развилась или может развиться устойчивость к химиотерапевтическим средствам, включающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

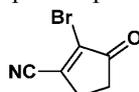
Примеры

В следующих примерах дополнительно проиллюстрирован способ получения иллюстративных соединений, представленных формулой I; однако примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1. Синтез (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 1)



Стадия 1. 2-Бром-3-оксоциклопент-1-енкарбонитрил (соединение 1a)

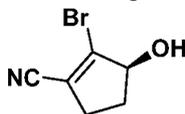


К перемешанному раствору 2-бром-3-этоксциклопент-2-енона (полученного в соответствии с процедурой, представленной в Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42, 7, 1274-1281, 185,00 г, 0,90 моль) в дихлорметане (1200 мл) добавляли йодид цинка (28,80 г, 0,09 моль) и триметилсилил цианид (179,00 г, 242,0 мл, 1,80 моль) в атмосфере азота при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и при комнатной температуре в течение 18 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь медленно гасили водным 1M раствором хлористоводородной кислоты (500 мл). Органический слой отделяли и промывали водным раствором бикарбоната натрия (2×500 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 25% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (128,00 г, 76,0%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,91 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,71 (t, J=6,8 Гц, 2H).

MS: масса/заряд 186 (M+1).

Стадия 2. (S)-2-Бром-3-гидроксициклопент-1-енкарбонитрил (соединение 1b)

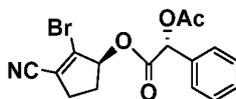


К перемешанному раствору 2-бром-3-оксоциклопент-1-енкарбонитрила (соединение 1a, 110,00 г, 0,59 моль) в тетрагидрофуране (700 мл) добавляли (R)-1,3a-диметил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2c][1,3,2]оксаборол (118,0 мл 1М раствор в толуоле, 0,12 моль) в атмосфере азота при 0°C. Перемешивание продолжали в течение периода 20 мин. Борандиметилсульфидный комплекс (31,4 г, 39,3 мл, 0,41 моль) добавляли в реакционную смесь при 0°C по каплям в течение 20 мин и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь гасили метанолом (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. В колонку с силикагелем (100-200 меш) загружали гексан и неочищенное соединение адсорбировали на силикагеле (100-200 меш). Элюент, применяемый для колонки, представлял собой гексан до 25% этилацетата и необходимый продукт элюировали в 20-22% этилацетата в гексане с получением титального соединения (93,4 г, 84,0%, %ee=94,0%, что подтверждено хиральной HPLC).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,83-4,85 (m, 1H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,48 (brs-обмен с D₂O, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H).

MS: масса/заряд 188,2 (M+1).

Стадия 3. (R)-(S)-2-Бром-3-цианоциклопент-2-ен-1-ил-2-ацетокси-2-фенилацетат (соединение 1c)

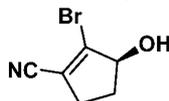


К перемешанному раствору (S)-2-бром-3-гидроксициклопент-1-енкарбонитрила (соединение 1b, 145,0 г, 0,77 моль) в дихлорметане (1000 мл) добавляли (2R)-2-ацетокси-2-фенилуксусную кислоту (150,0 г, 0,77 моль) и диметиламинопиридин (4,7 г, 38,6 ммоль) при 0°C. К данному раствору добавляли порциями N,N'-дициклогексилдикарбодимид (175,0 г, 0,85 моль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение периода 4 ч при комнатной температуре (отделяется белое твердое вещество). Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь фильтровали и органический слой промывали с помощью 5% водного раствора хлористоводородной кислоты, насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и высушивали над сульфатом натрия. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который снова растворяли в эфире (1500 мл) и фильтровали; фильтрат концентрировали до 200 мл эфира, а затем растирали с гексаном (3000 мл) с образованием осажденного белого титального продукта (232,0 г, 82,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47-7,50 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,83-4,86 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,47-2,64 (m, 3H), 1,74-1,77 (m, 1H).

MS: масса/заряд 366,1 (M+1).

Стадия 4. (S)-2-Бром-3-гидроксициклопент-1-енкарбонитрил (соединение 1d)

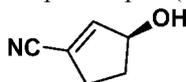


К перемешанному раствору (R)-(S)-2-бром-3-цианоциклопент-2-ен-1-ил-2-ацетокси-2-фенилацетата (соединение 1c, 115,0 г, 0,30 моль) в тетрагидрофуране:воде (600:300 мл) добавляли гидроксид лития (22,6 г, 0,94 моль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Органический слой отделяли и промывали водным 10% раствором хлористоводородной кислоты (300 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением титального продукта (45,0 г, выход=76,0%, %ee=98,5%, что подтверждено хиральной HPLC).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,83-4,85 (m, 1H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,48 (bs-обмен с D₂O, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H).

MS: масса/заряд 188 (M+1).

Стадия 5. (S)-3-Гидроксициклопент-1-енкарбонитрил (соединение 1e)



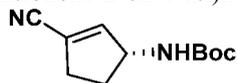
Водный 10% раствор хлористоводородной кислоты (750 мл) добавляли к цинку (272,0 г, 4,10 моль) при перемешивании при комнатной температуре. Через 5 мин. хлористоводородную кислоту декантировали и цинк промывали ацетоном (2×100 мл) и диэтиловым эфиром (2×100 мл). Цинк высушивали под вакуумом (вакуум создавали в атмосфере азота); сыпучий цинк добавляли к суспензии ацетата серебра в кипящей уксусной кислоте. Через 1 мин надосадочную жидкость декантировали и пару черного Zn-Ag промывали уксусной кислотой (200 мл), эфиром (4×100 мл) и метанолом (2×100 мл). К увлажненной паре Zn-Ag добавляли раствор (S)-2-бром-3-гидроксициклопент-1-енкарбонитрила (соединение 1d, 130,0 г, 0,69 моль) в метаноле (600 мл) при 25°C и перемешивали при 25°C в течение 24,0 ч. Ход реакции кон-

тролировали при помощи TLC. Реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом (50 мл), фильтрат концентрировали, а затем разделяли между эфиром (1000 мл) и 30% водным раствором хлористоводородной кислоты (300 мл). Эфирный слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 20-22% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (64,1 г, 85,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,64(s, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,46-2,49 (m, 1H), 1,95 (bs-обмен с D_2O , 1H), 1,83-1,87 (m, 1H).

MS: масса/заряд 108 (M+1).

Стадия 6. (R)-трет-Бутил-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)карбамат (соединение 1f)

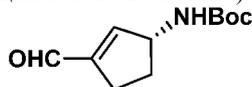


К перемешанному раствору (S)-3-гидроксициклопент-1-енкарбонитрила (соединение 1e, 64,0 г, 0,58 моль) в тетрагидрофуране (500 мл), добавляли [азидо(феноксифосфорил)оксибензол (210,0 г, 164,9 мл, 0,76 моль) при 0°C по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (116,0 г, 115,0 мл, 0,76 моль) добавляли к реакционной смеси при 0°C . Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Трифенилфосфин (169,0 г, 0,64 моль) и воду (140 мл) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Вос-ангидрид (141,0 г, 150 мл, 0,64 моль) добавляли к реакционной смеси при 0°C , а затем добавляли триэтиламин (89,0 г, 123,0 мл, 0,88 моль), реакционную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь гасили водой (50 мл). Реакционную смесь концентрировали и к остатку добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 10% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (0,14 г, 45,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,57 (s, 1H), 4,88-4,90 (m, 1H), 4,63 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 2,45-2,70 (m, 3H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

MS: масса/заряд 207 (M+1).

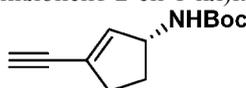
Стадия 7. (R)-трет-Бутил-(3-формилциклопент-2-ен-1-ил)карбамат (соединение 1g)



К перемешанному раствору (R)-трет-бутил-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)карбамата (соединение 1f, 10,0 г, 48,0 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли диизобутилалюминия гидрид (72 мл 1M раствора в толуоле, 72,0 ммоль) при -40°C . Охлаждающую ванну удаляли и реакционную смесь оставляли подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) при 0°C . Реакционную смесь разводили 10% метанолом в дихлорметане (100 мл) и перемешивали в течение 10 мин, фильтровали через слой целита. Слой целита промывали 10% метанолом в дихлорметане (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта; который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 25% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (0,050 г, 43,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,83 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,89-4,92 (m, 1H), 4,60 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,40-2,51 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 8. (R)-трет-Бутил-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)карбамат (соединение 1h)



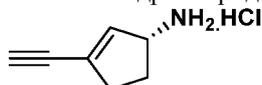
К перемешанному раствору триметилсилилдиазометана (12,3 мл 2M раствора в диэтиловом эфире, 24,6 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли н-бутиллитий (15,5 мл, 1,6M раствор в гексане) при -78°C по каплям и перемешивали в течение 30 мин. (R)-трет-Бутил-(3-формилциклопент-2-ен-1-ил)карбамат (соединение 1g, 4,0 г, 18,9 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 10 мин. Охлаждающую ванну удаляли и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), органический слой промывали водой (20 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 15% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного-

го соединения (2,8 г, 70,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,04 (q, J=2,1 Гц, 1H), 4,91 - 4,72 (m, 1H), 4,56 (bs, обмен с D₂O, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 2H), 1,71 - 1,53 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

MS: масса/заряд 207 (M+1).

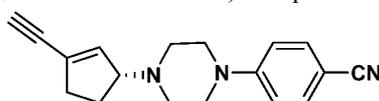
Стадия 9. (R)-3-Этинилциклопент-2-енамина гидрохлорид (соединение 1i)



К перемешанному раствору (R)-трет-бутил-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)карбамата (соединение 1h, 1,5 г, 7,24 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (2,2 мл 4M раствора в диоксане, 72,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Остаток совместно выпаривали с толуолом с получением титульного продукта (0,95 г, 95,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (bs-обмен с D₂O, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,24-4,26 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,59-2,62 (m, 1H), 2,41-2,42 (m, 1H), 2,24-2,27 (m, 1H), 1,79-1,82 (m, 1H).

Стадия 10. (R)-4-(4-(3-Этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 1j)



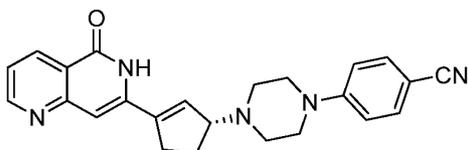
К (R)-3-этинилциклопент-2-енамина гидрохлориду (соединение 1i, 6,8 г, 47,3 ммоль) и 4-(бис(2-хлорэтил)амино)бензонитрилу (полученным в соответствии с процедурой, представленной в US 6455528, 14,53 г, 61,6 ммоль) добавляли бикарбонат натрия (19,9 г, 237,0 ммоль), йодид калия (19,6 г, 118,0 ммоль) и н-бутанол (70 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота.

Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 18 ч в атмосфере азота на предварительно нагретой масляной бане. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили этилацетатом (50 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (40 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 15% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (10,5 г, 82,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,56 - 7,47 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,18 (q, J=2,2 Гц, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,41 - 3,26 (m, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 4H), 2,62 - 2,42 (m, 2H), 2,14 - 1,85 (m, 2H).

MS: масса/заряд 278 (M+1).

Стадия 11. (R)-4-(4-(3-(5-Оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 1)



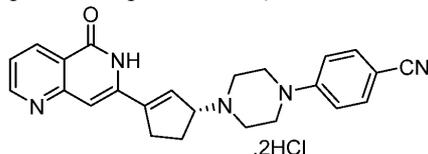
К раствору 2-бромникотиновой кислоты (0,947 г, 4,69 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл, дегазированном газообразным азотом) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,253 г, 0,361 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 70°C в течение 10 мин и к данной подогретой реакционной смеси добавляли диизопропилэтиламин (3,78 мл, 21,63 ммоль), а затем добавляли раствор (R)-4-(4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 1j, 1,0 г, 3,61 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и реакционную смесь нагревали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили этилацетатом (200 мл), промывали водой (100 мл). Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (100 мл) и объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения, которое растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл). К данному раствору неочищенного промежуточного соединения добавляли аммиак в метаноле (50 мл 7M раствора в метаноле, 361,0 ммоль) при 25°C и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением титульного соединения (0,110 г, выход 7,68%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,90 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 8,47 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 4H),

2,15 -2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,38 - 1,13 (m, 1H).

MS: масса/заряд 398,3 (M+1).

Стадия 12. (R)-4-(4-(3-(5-Оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 1-хлористоводородная соль)



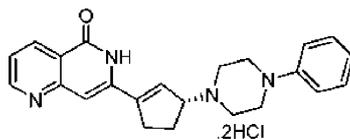
Раствор (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 1, 90 мг, 0,226 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл) нагревали при 65°C и добавляли хлористоводородную кислоту в метаноле (0,830 мл, 0,498 ммоль, 3M раствор) при той же температуре небольшими порциями в течение периода 5 мин. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили диэтиловым эфиром (10 мл) и продукт собирали посредством фильтрации. Полученное в результате твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении в течение 3 ч при 40°C с получением титруемого соединения (0,095 г, выход 89%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,73 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,49 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,00 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 8,62 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,62 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,73-4,53 (m, 2H), 4,15 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,59 (t, J=11,6 Гц, 2H), 3,35 (t, J=11,6 Гц, 2H), 3,12 (dd, J=20,0, 9,6 Гц, 2H), 2,90 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,40 (q, J=7,6 Гц, 2H).

MS: масса/заряд 398,2 (M+1).

Следующие соединения получали с применением процедуры, описанной выше в примере 1, с соответствующими изменениями реагентов и условий реакции.

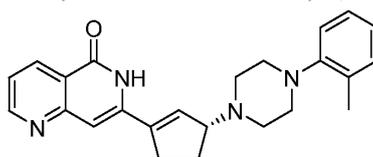
(R)-7-(3-(4-Фенилпиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 21-хлористоводородная соль)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,75 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,16 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,03 - 8,95 (m, 1H), 8,65 - 8,57 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,28 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,27 - 3,08 (m, 4H), 2,94 - 2,87 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 2H).

MS: масса/заряд 373,0 (M+1).

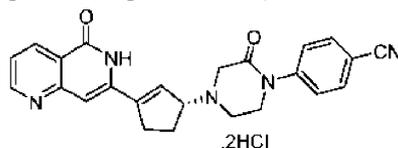
(R)-7-(3-(4-(o-Толлил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 3)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,49 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H) 8,95 - 8,87 (m, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,06 - 6,91 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 4H), 2,80 - 2,56 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H).

MS: масса/заряд 386,8 (M+1).

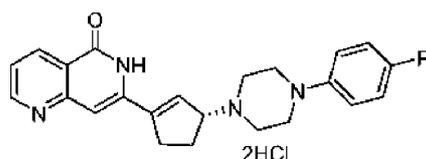
(R)-4-(2-Оксо-4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 13-хлористоводородная соль)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,69 (s brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,99 (dd, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,61 (dd, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 2H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 2H).

MS: масса/заряд 412,1 (M+1).

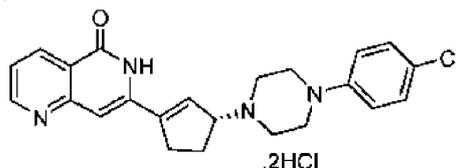
(R)-7-(3-(4-(4-Фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 22-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,52 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,0, 5,0$ Гц, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,30 - 3,11 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H).

MS: масса/заряд 391,2 (M+1).

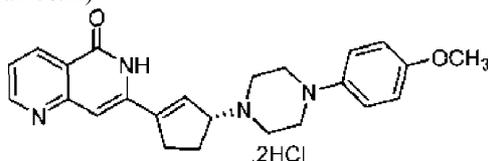
(R)-7-(3-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 24-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,79 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,43 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,01 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,26-3,12 (m, 4H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 2H).

MS: масса/заряд 407,1 (M+1).

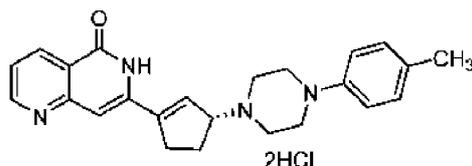
(R)-7-(3-(4-(4-Метоксифенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 25-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,62 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,06 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=8,0, 5,0$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 3H), 4,70 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,33 - 3,14 (m, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,49 - 2,42 (s, 2H), 2,37 - 2,31 (m, 2H).

MS: масса/заряд 403,1 (M+1).

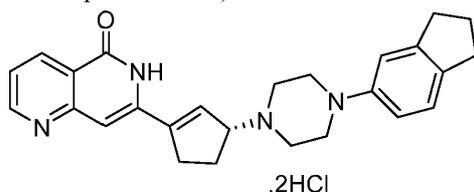
(R)-7-(3-(4-(*p*-Толлил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 26-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,80 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,34 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,02 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,1, 4,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,28 - 3,08 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

MS: масса/заряд 387,1 (M+1).

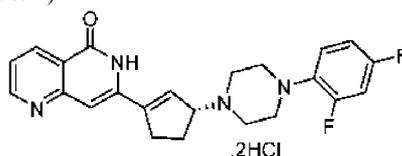
(R)-7-(3-(4-(2,3-Дигидро-1H-инден-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 30-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,81 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,31 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,02 (s, 1H), 8,66 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,83 - 6,80 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,28-3,11 (m, 5H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 3H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 2H).

MS: масса/заряд 414,2 (M+1).

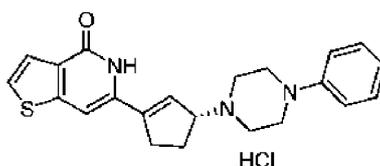
(R)-7-(3-(4-(2,4-Дифторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 39-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,79 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,45 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,01 (dd, $J=4,5, 1,5$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 3H), 3,15 - 3,32 (m, 4H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 2H).

MS: масса/заряд 409,1 (M+1).

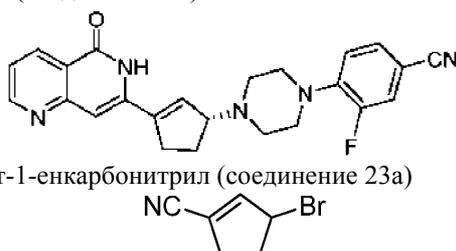
(R)-6-(3-(4-Фенилпиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 48-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,41 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,36 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 7,69 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,88 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,26-3,09 (m, 4H), 2,94-2,74 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H).

MS: масса/заряд 378,1 (M+1).

Пример 2. Синтез (R)-3-фтор-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 23)

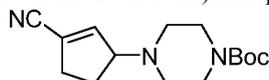


Стадия 1. 3-Бромциклопент-1-енкарбонитрил (соединение 23а)

К перемешанному раствору циклопент-1-енкарбонитрила (50 г, 537 ммоль) в тетрахлорметане (400 мл) при 25°C добавляли N-бромсукцинимид (96 г, 537 ммоль) в атмосфере азота. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100 - 200 меш) с использованием 1% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (60,0 г, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,77-6,73 (m, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H) 2,95-2,86 (m, 1H) 2,67-2,42 (m, 3H).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 23б)

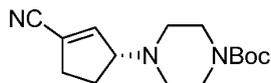


К перемешанному раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (59,5 г, 320 ммоль) в диметилформамиде (400 мл) добавляли триэтиламин (134 мл, 959 ммоль) при 25°C и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин. К указанной выше смеси добавляли 3-бромциклопент-1-енкарбонитрил (соединение 23а, 55 г, 320 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разводили водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель в органическом слое выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 40% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (35,0 г, выход 39,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,66-6,64 (m, 1H) 3,97-3,93 (m, 1H), 3,45-2,42 (m, 4H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,11-2,04 (m, 1H) 1,97-1,89 (m, 1H) 1,47 (s, 9H).

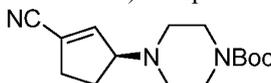
Хиральное разделение рацемического трет-бутил-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-

карбоксилата (соединение 23b-рацемическое, 30 г) осуществляли с использованием хиральной колонки с получением (R)-трет-бутил-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 23b'; 12 г).



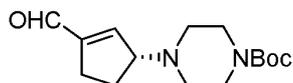
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,66-6,64 (m, 1H) 3,97-3,93 (m, 1H), 3,45-2,42 (m, 4H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,11-2,04 (m, 1H) 1,97-1,89 (m, 1H) 1,47 (s, 9H), и

(S)-трет-бутил-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 23b''; 11,5 г)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,66-6,64 (m, 1H) 3,97-3,93 (m, 1H), 3,45-2,42 (m, 4H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,11-2,04 (m, 1H) 1,97-1,89 (m, 1H) 1,47 (s, 9H).

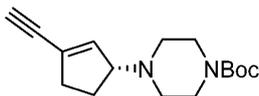
Стадия 3. трет-Бутил-(R)-4-(3-формилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 23c)



К перемешанному раствору (R)-трет-бутил-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 23b', 10 г, 36,1 ммоль) в сухом дихлорметане (100мл) добавляли диизобутилламина гидрид (DIBAL-H) (43,3 мл, 1M раствор в толуоле, 43,3 ммоль) в атмосфере азота при -78°C в течение периода 30 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение периода 16 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл), гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную массу фильтровали через слой целита и остаток промывали этилацетатом (100 мл). Отделенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 35-40% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (4,0 г, 39,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,84 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,99 (dt, J=6,4, 3,2 Гц, 1H), 3,46 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,66 - 2,38 (m, 6H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

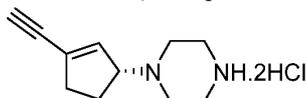
Стадия 4. трет-Бутил-(R)-4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 23d)



К перемешанному раствору триметилсилилдиазометана (10,70 мл, 21,40 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) добавляли н-бутиллитий (8,56 мл, 21,40 ммоль, 1,6M раствор в гексане) в атмосфере азота при -78°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. К данной реакционной смеси медленно добавляли раствор трет-бутил-(R)-4-(3-формилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 23c, 5,0 г, 17,83 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при той же температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (50 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 45-50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (2,5 г, 50,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,15 (q, J=2,2 Гц, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,52 (s, 4H), 3,06 (s, 1H), 2,61-2,38 (m, 6H), 2,05 - 1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

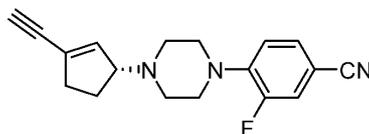
Стадия 5. (R)-1-(3-Этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазина гидрохлорид (соединение 23e)



К раствору трет-бутил-(R)-4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 23d, 2 г, 7,24 ммоль) в сухом дихлорметане (250 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (12,06 мл, 36,2 ммоль, 4M раствор в 1,4-диоксане) по каплям при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,19 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,73 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 6,23 (q, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 3,79 - 3,20 (m, 9H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,35 - 2,11 (m, 2H).

Стадия 6. (R)-4-(4-(3-Этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (соединение 23f)

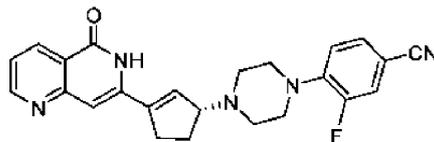


К раствору (R)-1-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазина гидрохлорида (соединение 23e, 2,5 г, 14,18 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли 3,4-дифторбензонитрил (1,960 г, 14,18 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и карбонате калия (5,88 г, 42,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 120-125°C в течение 18-20 ч в атмосфере азота. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 20-30% этилацетата в качестве элюента с получением титального соединения (1,2 г, 30,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74-7,66 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,117-7,08 (m, 1H), 6,18 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 4H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,46 - 2,29 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H).

MS: масса/заряд 296 (M+1).

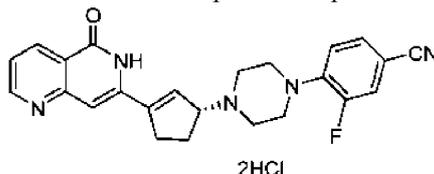
Стадия 7. (R)-3-Фтор-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 23)



К раствору 2-бромникотиновой кислоты (0,947 г, 4,69 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл, дегазированном газообразным азотом) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,253 г, 0,361 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 70°C в течение 10 мин, к данной подогретой реакционной смеси добавляли диизопропилэтиламин (3,78 мл, 21,63 ммоль) и затем добавляли раствор (R)-4-(4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (соединение 23f, 1,0 г, 3,61 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и реакционную смесь нагревали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили этилацетатом (200 мл), промывали водой (100 мл). Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (100 мл) и объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения, которое растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл). К данному раствору неочищенного промежуточного соединения добавляли аммиак в метаноле (50 мл, 361,0 ммоль) при 25°C и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением титального соединения (0,110 г, выход 7,68%).

MS: масса/заряд 415 (M+1).

Стадия 8. (R)-3-Фтор-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 23-хлористоводородная соль)



Раствор (R)-3-фтор-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 23, 90 мг, 0,226 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл) нагревали при 65°C и добавляли хлористоводородную кислоту в метаноле (0,830 мл, 0,498 ммоль, 3M раствор) при той же температуре небольшими порциями в течение периода 5 мин. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

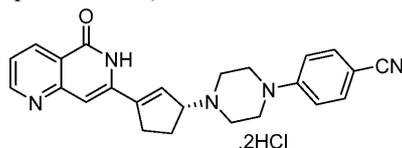
температуры, разводили диэтиловым эфиром (10 мл) и продукт собирали посредством фильтрации. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении в течение 3 ч при 40°C с получением титульного соединения (0,095 г, выход 89%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,86 (brs-обмениваемый с D_2O , 2H), 9,04 (dd, $J=5,0, 1,7$ Гц, 1H), 8,84 - 8,60 (m, 1H), 7,80 (dd, $J=13,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=8,1, 5,0$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=8,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,31-1,6 (m, 2H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H).

MS: масса/заряд 415,9 (M+1).

Следующие соединения получали с использованием процедуры, описанной выше в примере 2, с соответствующими изменениями реагентов, при необходимости, стереоизомера (соединение 23b") и условий реакции.

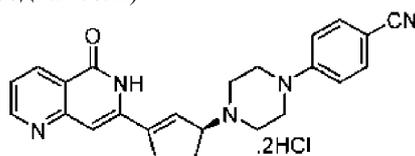
(R)-4-(4-(3-(5-Оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 1-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,73 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,49 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,00 (dd, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,62 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,62 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,73-4,53 (m, 1H), 4,15 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,59 (t, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,35 (t, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,12 (dd, $J=20,0, 9,6$ Гц, 2H), 2,90 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,40 (q, $J=7,6$ Гц, 2H).

MS: масса/заряд 398,3 (M+1).

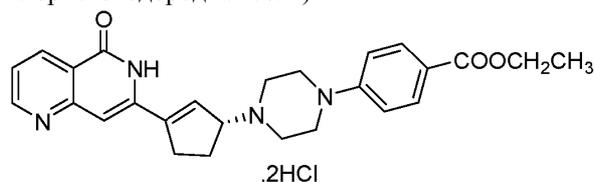
(S)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 4-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,73 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,49 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,00 (dd, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,62 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,62 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,73-4,53 (m, 2H), 4,15 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,59 (t, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,35 (t, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,12 (dd, $J=20,0, 9,6$ Гц, 2H), 2,90 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,40 (q, $J=7,6$ Гц, 2H).

MS: масса/заряд 398,1 (M+1).

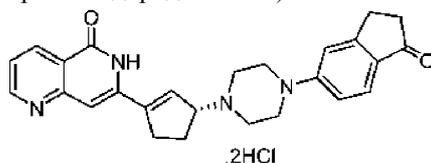
Этил-(R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензоат (соединение 20-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,28 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,99 (dd, $J=4,8, 1,8$ Гц, 1H), 8,61 - 8,59 (m, 1H), 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J=8,1, 4,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,26 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,12 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,60 (t, $J=10,5$ Гц, 2H), 3,41-3,13 (m, 4H), 2,91 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,30 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

MS: масса/заряд 445,1 (M+1).

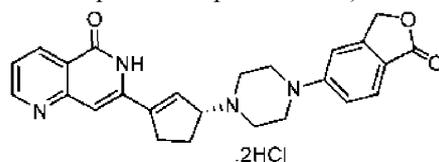
(R)-7-(3-(4-(1-Оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 29-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,76 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,52 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,01 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=8,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 2H).

MS: масса/заряд 427,3 (M+1).

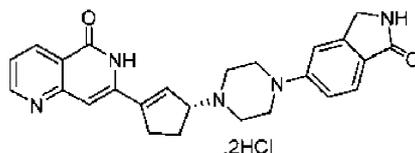
(R)-7-(3-(4-(1-Оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 31-хлористоводородная соль)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,12 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,02 - 8,95 (m, 1H), 8,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=9 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,62 (t, J=12 Гц, 2H), 3,34 (t, J=12 Гц, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 2H).

MS: масса/заряд 429,1 (M+1).

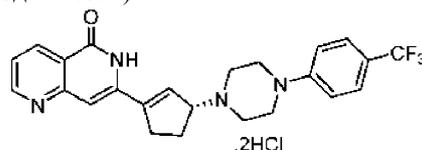
(R)-7-(3-(4-(1-Оксииндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 32-хлористоводородная соль)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 10,40 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,52 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (d, J=12,2 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,11-3,19 (m, 4H), 2,93 (s, 2H), 2,41-2,44 (m, 2H).

MS: масса/заряд 428,1 (M+1).

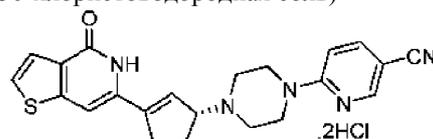
(R)-7-(3-(4-(4-(Трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 33-хлористоводородная соль)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,30 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,99 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,18 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,9 - 4,61 (m, 1H), 4,11 - 4,07 (m, 2H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 1,54 - 1,52 (m, 2H).

MS: масса/заряд 441,3 (M+1).

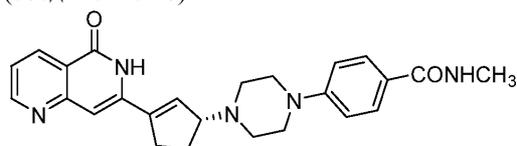
(R)-6-(4-(3-(4-Оксо-4,5-дигидропиридино[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (соединение 50-хлористоводородная соль)



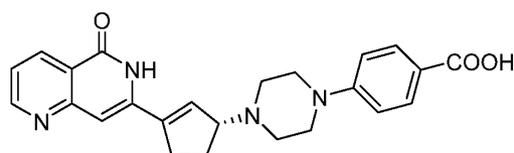
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,56 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,35 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,58 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,68- 4,61 (m, 3H), 3,61-3,45 (m, 4H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,89-2,7 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 2H).

MS: масса/заряд 404,3 (M+1).

Пример 3. Синтез (R)-N-метил-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамида (соединение 18)



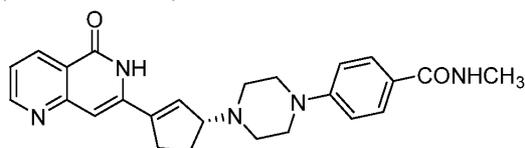
Стадия 1. (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота (соединение 18a)



К перемешанному раствору этил-(R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензоата (соединение 20, 1,6 г, 3,60 ммоль) в этаноле (20 мл), тетрагидрофуране (3 мл) добавляли NaOH (0,576 г, 14,40 ммоль) в воде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали под вакуумом. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), а затем 10% HCl (до достижения кислого pH). Полученное твердое вещество фильтровали. Остаток промывали водой и азеотропировали с толуолом с получением 1 г (66%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

MS: масса/заряд 417 (M+1).

Стадия 2. (R)-N-метил-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 18)

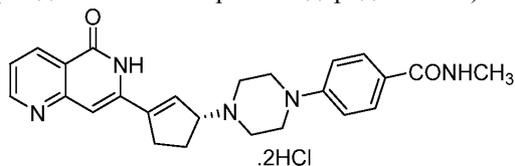


К охлажденному (10°C) и перемешанному раствору (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензойной кислоты (соединение 18а, 0,5 г, 1,20 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли NATU (1,14 г, 3,00 ммоль), DIPEA (0,839 мл, 4,80 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли метиламин (2,4 мл, 4,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Добавляли ледяную воду (20 мл) и реакционную массу фильтровали. Полученный остаток промывали водой, высушивали под вакуумом с получением 300 мг (58%) титульного соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,48 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,91 (dd, J=4,5, 2,0 Гц, 1H), 8,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,0-6,92 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,27 (d, J=5,2 Гц, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,83 - 2,57 (m, 7H), 2,55 (s, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H).

MS: масса/заряд 430,1 (M+1).

Стадия 3. (R)-N-метил-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 18-хлористоводородная соль)



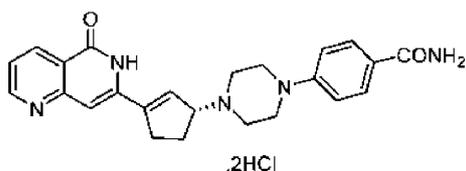
К перемешанной суспензии (R)-N-метил-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамида (соединение 18, 0,300 г, 0,698 ммоль) в метаноле (5 мл) и DCM (5 мл) по каплям добавляли HCl (1,397 мл, 5,59 ммоль) 4M в диоксане при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли диэтиловый эфир (10 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 280 мг (80%) титульного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 10,99 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,98 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,57 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,25 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,59 (dd, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,06 (d, J=9,6 Гц, 2H), 3,58 (d, J=11,0 Гц, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,76 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,42-2,38 (m, 2H).

MS: масса/заряд 430,1 (M+1).

Следующие соединения получали с применением процедуры, описанной выше в примере 3, с соответствующими изменениями реагентов и условий реакции.

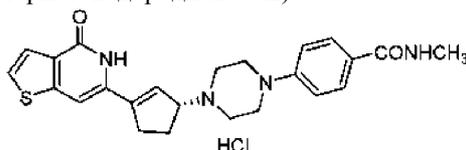
(R)-4-(4-(3-(5-Оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 19-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,73 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,34 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,99 (dd, $J=5,0, 1,7$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,62 (dd, $J=8,0, 5,0$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,05 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 3,58 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 3,29-3,13 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,41 (d, $J=8,0$ Гц, 2H).

MS: масса/заряд 416,3 (M+1).

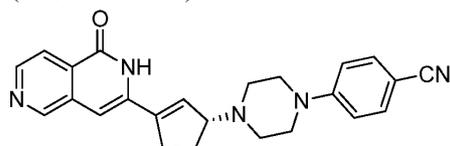
(R)-N-метил-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 49-хлористоводородная соль)



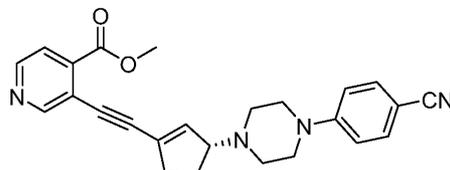
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,41 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,29 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 7,78 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,03 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,57 (t, $J=13$ Гц, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 2H).

MS: масса/заряд 435,2 (M+1).

Пример 4. Синтез (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 36)



Стадия 1. (R)-Метил-3-((3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)этинил)изоникотинат (соединение 36a)

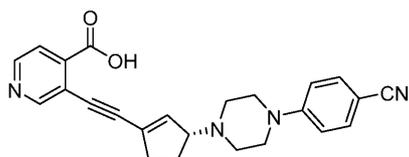


К раствору метил-3-бромизоникотината (2,337 г, 10,82 ммоль) в безводном ацетонитриле (100 мл, дегазированном газообразным азотом) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,633 г, 0,901 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 10 мин и к данной подогретой реакционной смеси добавляли диизопропилэтиламин (9,45 мл, 54,10 ммоль), а затем добавляли раствор (R)-4-(4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 1j-полученное в соответствии с процедурой, представленной в примере 1; стадия 10, 2,5 г, 9,01 ммоль) в ацетонитриле (25 мл). Реакционную смесь нагревали при той же температуре в течение 18 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили этилацетатом (200 мл), промывали водой (100 мл). Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (100 мл) и объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения, которое очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 70-100% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (1,5 г, выход 40,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,89 - 8,81 (m, 1H), 8,70 - 8,60 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,53 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,89 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,54-3,38 (m, 4H), 2,85 - 2,63 (m, 6H), 2,24 - 2,02 (m, 3H).

MS: масса/заряд 413 (M+1).

Стадия 2. (R)-3-((3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)этинил)изоникотиновая кислота (соединение 36b)

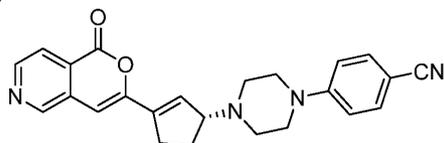


К перемешанному раствору (R)-метил-3-((3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)этинил)изоникотината (соединение 36а, 1,5 г, 3,64 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,582 г, 14,55 ммоль) в воде (10 мл) при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и той же температуре. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении полностью до сухого состояния. Полученное клейкое твердое вещество растворяли в воде (50 мл), наблюдали прозрачный раствор, а затем промывали этилацетатом (25 мл) для удаления примесей. Водный слой отделяли, охлаждали при 0-5°C, а затем pH регулировали ~3 с использованием разбавленной водной хлористоводородной кислоты (1:1) при 0-5°C, осаждали твердое соединение. Полученное твердое соединение перемешивали в течение 10-15 мин при той же температуре и фильтровали через воронку Бюхнера, промывали ледяной водой (10 мл), высушивали до сухого состояния с получением титльного соединения (1,2 г, выход 83,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,05 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 6H), 2,92 - 2,73 (m, 4H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,18 - 1,95 (m, 2H).

MS: масса/заряд 399 (M+1).

Стадия 3. (R)-4-(4-(3-(1-Оксо-1H-пирано[4,3-с]пиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 36с)

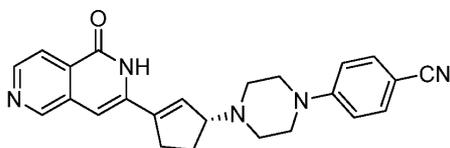


К раствору (R)-3-((3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)этинил)изоникотиновой кислоты (соединение 36b, 1,1 г, 2,76 ммоль) в безводном дихлорметане:тетрагидрофуране (100 мл, отношение: 1:1), добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,621 г, 4,14 ммоль) при 0-5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали при 0-5°C, а затем разводили диэтиловым эфиром (25 мл), твердое соединение осаждали. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре и фильтровали через воронку Бюхнера, промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и полностью высушивали с получением титльного соединения (490 мг, выход 44,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,83 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,13 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,75 - 3,50 (m, 2H), 3,35 - 3,20 (m, 1H), 3,18 - 2,99 (m, 3H), 2,96 - 2,68 (m, 3H), 2,46-2,28 (m, 2H).

MS: масса/заряд 399 (M+1).

Стадия 4. (R)-4-(4-(3-(1-Оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 36)



К раствору (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1H-пирано[4,3-с]пиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 36с, 300 мг, 0,753 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл), добавляли аммиак в метаноле (10,76 мл, 75 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь в стальном автоклаве перемешивали в течение 12 ч при 80-85°C. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением титльного соединения (0,050 г, выход 16,71%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,08 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 8,61 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 4H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H).

MS: масса/заряд 398,3 (M+1).

Стадия 5. (R)-4-(4-(3-(1-Оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 36-хлористоводородная соль)



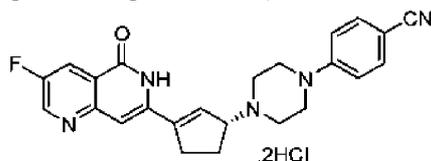
Раствор (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 36, 40 мг, 0,101 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и метаноле (2 мл) нагревали при 65°C и добавляли хлористоводородную кислоту в метаноле (0,587 мл, 0,352 ммоль, 3М раствор) при той же температуре небольшими порциями в течение 5 мин. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили диэтиловым эфиром (10 мл) и продукт собирали посредством фильтрации. Твердое соединение промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении в течение 3 ч при 40°C с получением титульного соединения (0,035 г, выход 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,74 (brs-обмениваемый с D₂O, s, 1H), 11,46 (brs-обмениваемый с D₂O, s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,14 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,14 (d, J=13,4 Гц, 2H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,34 (t, J=13,1 Гц, 2H), 3,23 - 3,07 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H).

MS: масса/заряд 398,3 (M+1).

Следующие соединения получали с применением процедуры, описанной выше в примере 4, с соответствующими изменениями реагентов и условий реакции. При необходимости соединение 23b" применяли в качестве исходного вещества и следовали процедуре, описанной на стадиях 3-6 примера 2, для получения необходимого промежуточного соединения.

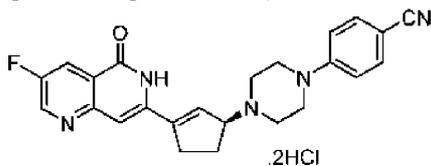
(R)-4-(4-(3-(3-Фтор-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 2-хлористоводородная соль)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,32 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,01 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8,29 (dd, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,83 (d, J=13,2 Гц, 2H), 4,67 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,15 (d, J=13,3 Гц, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,38 (s, 2H).

MS: масса/заряд 416,1 (M+1).

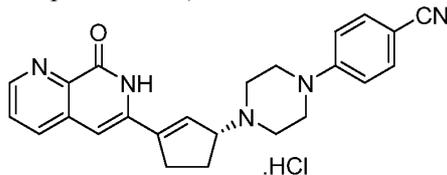
(S)-4-(4-(3-(3-Фтор-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 5-хлористоводородная соль)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,30 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,00 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8,29 (dd, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,83 (d, J=13,2 Гц, 2H), 4,67 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,15 (d, J=13,3 Гц, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 2H).

MS: масса/заряд 416 (M+1).

(R)-4-(4-(3-(8-Оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 37-хлористоводородная соль)

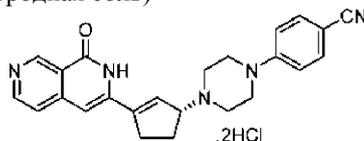


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,83 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,60 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,87 - 8,84 (m, 1H), 8,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,83-6,85 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,14 (d, J=13,3 Гц, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 2H).

MS: масса/заряд 398,3 (M+1).

(R)-4-(4-(3-(1-Оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензо-

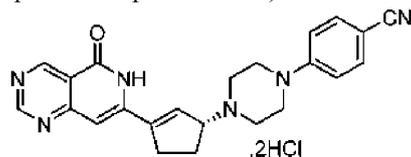
нитрил (соединение 38-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,08 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,78 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,41 (s, 1H), 8,80 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 3,66 - 3,51 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,24 - 3,06 (m, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 2H).

MS: масса/заряд 398,4 (M+1).

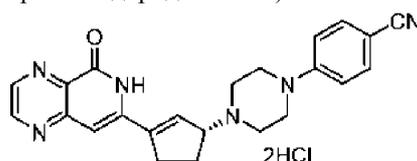
(R)-4-(4-(3-(5-Оксо-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 40-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,93 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,55 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,43 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H).

MS: масса/заряд 399,1 (M+1).

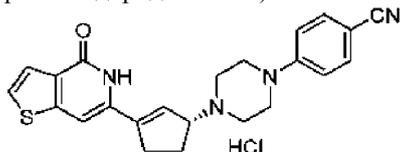
(R)-4-(4-(3-(5-Оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 41-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,84 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,59 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,14 (d, $J=13,5$ Гц, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,34 (d, $J=13,5$ Гц, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,44-2,34 (m, 2H).

MS: масса/заряд 399,1 (M+1).

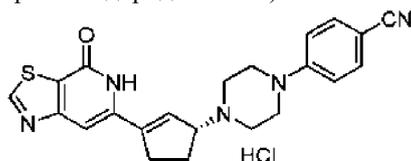
(R)-4-(4-(3-(4-Оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 42-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,38 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,08 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 7,75 - 7,64 (m, 3H), 7,51 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,14 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,42 - 2,31 (m, 2H).

MS: масса/заряд 403,1 (M+1).

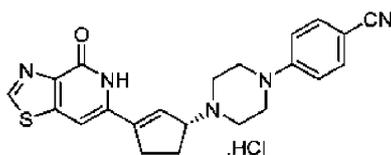
(R)-4-(4-(3-(4-Оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 43-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,81 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 10,98 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,60 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19-7,11 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 2H), 3,37 - 3,27 (m, 4H), 2,92 - 2,88 (m, 2H), 2,41 - 2,37 (m, 2H).

MS: масса/заряд 404,1 (M+1).

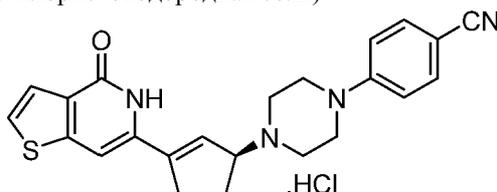
(R)-4-(4-(3-(4-Оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 44-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,67 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 10,96 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,21 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,71 - 4,62 (m, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,34 - 3,23 (m, 2H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 2H).

MS: масса/заряд 404,2 (M+1).

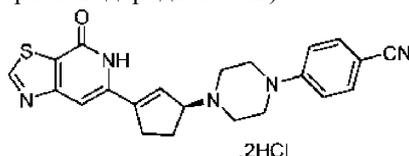
(S)-4-(4-(3-(4-Оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 45-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,39 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,07 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 7,75 - 7,64 (m, 3H), 7,51 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,14 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 2H).

MS: масса/заряд 425,0 (M+23).

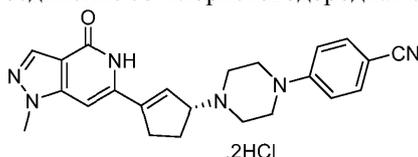
(S)-4-(4-(3-(4-Оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 46-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,80 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 10,99 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,60 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19-7,11 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 2H), 3,37 - 3,27 (m, 4H), 2,92 - 2,89 (m, 2H), 2,41 - 2,38 (m, 2H).

MS: масса/заряд 404,2 (M+1).

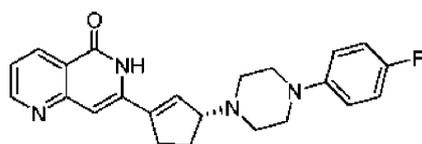
(R)-4-(4-(3-(1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирозоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 53-хлористоводородная соль)



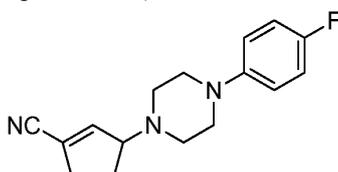
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,25 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 10,99 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77 - 3,48 (m, 4H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 2H).

MS: масса/заряд 423,1 (M+23).

Пример 5. Синтез (R)-7-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-она (соединение 22)



Стадия 1. 3-(4-(4-Фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-енкарбонитрил (соединение 22а)



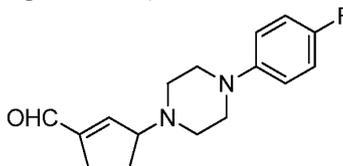
К перемешанному раствору 1-(4-фторфенил)пиперазина (50,3 г, 279 ммоль) в ацетонитриле (700 мл) добавляли карбонат калия (80 г, 581 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при комнатной

температуре, а затем добавляли 3-бромциклопент-1-енкарбонитрил (соединение 1а, 40 г, 233 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили водой (3 л) и экстрагировали этилацетатом (4×700 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 20-50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (50 г, выход 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,99 (q, J=2,1 Гц, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,05 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,71 - 2,51 (m, 6H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 1H).

MS: масса/заряд 272,4 (M+1).

Стадия 2. 3-(4-(4-Фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-енкарбальдегид (соединение 22b)

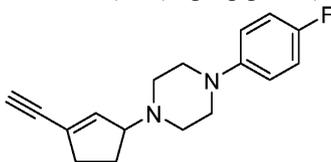


К перемешанному раствору 3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-енкарбонитрила (соединение 22а, 50 г, 184 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли диизобутилалюминия гидрид (221,0 мл, 221,0 ммоль, 1М раствор в толуоле) при -78°C в течение периода 30 мин. Реакционную смесь подогрели до 25-30°C и перемешивали в течение 18-20 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл). Реакционную массу фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 45-50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (12 г, выход 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,87 (s, 1H), 6,98 (t, J=8,7 Гц, 2H), 6,94 - 6,86 (m, 3H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,17 (t, J=4,9 Гц, 4H), 3,03 - 2,87 (m, 1H), 2,83 - 2,66 (m, 4H), 2,56 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H).

MS: масса/заряд 274,4 (M+1).

Стадия 3. 1-(3-Этинилциклопент-2-ен-1-ил)-4-(4-фторфенил)пиперазин (соединение 22с)

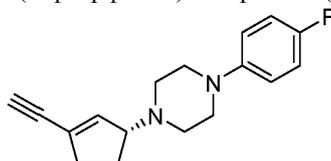


К перемешанному раствору триметилсилилдиазометана (32,8 мл, 65,6 ммоль, 2М раствор в гексане) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) добавляли н-бутиллитий (41,0 мл, 65,6 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. К данной реакционной смеси добавляли раствор 3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-енкарбальдегида (соединение 22b, 12 г, 43,7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при той же температуре и нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18-20 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл) и промывали водой (2×100 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 45-50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (6,0 г, выход 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, J=9,2, 4,6 Гц, 2H), 6,21 (q, J=2,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,17 (s, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,74 (s, 4H), 2,64 - 2,43 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 2H).

MS: масса/заряд 271 (M+1).

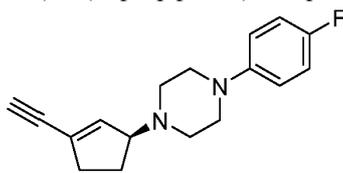
Хиральное разделение рацемического 1-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-4-(4-фторфенил)пиперазина (соединение 22с-рацемическое, 30 г) осуществляли с использованием хиральной колонки с получением (R)-1-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-4-(4-фторфенил)пиперазина (соединение 22с'; 12 г).



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, J=9,2, 4,6 Гц, 2H), 6,21 (q, J=2,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,17 (s, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,74 (s, 4H), 2,64 - 2,43 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 2H).

MS: масса/заряд 271 (M+1), и

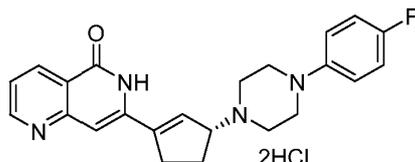
(S)-1-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-4-(4-фторфенил)пиперазина (соединение 22с"; 11,5 г)



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, $J=9,2, 4,6$ Гц, 2H), 6,21 (q, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,17 (s, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,74 (s, 4H), 2,64 - 2,43 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 2H).

MS: масса/заряд 271 (M+1).

Стадия 4. (R)-7-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 22-хлористоводородная соль)



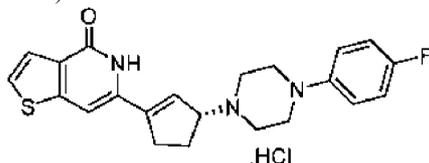
Синтез (R)-7-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-она (соединение 22-хлористоводородная соль) осуществляли исходя из (R)-1-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-4-(4-фторфенил)пиперазина (соединение 22с'), следуя процедуре, описанной для синтеза (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 1-хлористоводородная соль) в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,89 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,52 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,04 (s, 1,6 Гц, 1H), 8,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,0, 5,0$ Гц, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,30 - 3,11 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H).

MS: масса/заряд 391,2 (M+1).

Следующее соединение получали с применением процедуры, описанной выше в примере 5, с соответствующими изменениями реагентов и условий реакции.

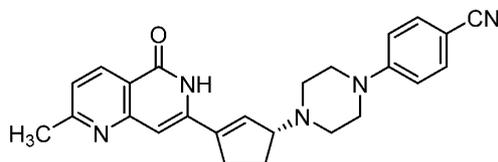
(R)-6-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 47-хлористоводородная соль)



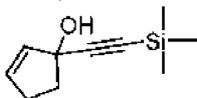
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,40 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,15 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 7,69 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,78 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,56 (t, $J=11,9$ Гц, 2H), 3,25 - 3,06 (m, 4H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 2,37 (d, $J=7,4$ Гц, 2H).

MS: масса/заряд 396 (M+1).

Пример 6. Синтез (R)-4-(4-(3-(2-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 6)



Стадия 1. Синтез 1-((триметилсилил)этинил)циклопент-2-енола (соединение 6а)

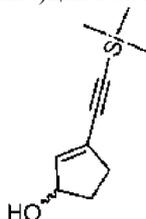


К перемешанному раствору триметилсилилацетилена (160 мл, 1,139 моль) в тетрагидрофуране (680 мл) добавляли *n*-бутиллитий (1,6М в гексане, 712 мл, 1,139 моль) при -78°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 и полученную в результате смесь оставляли перемешиваться в течение 60 мин при той же температуре. Циклопент-2-енон (85 г, 1035 ммоль) добавляли в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь подогрели до $\sim -40^\circ\text{C}$ и медленно добавляли 20% раствор хлорида аммония (635 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым эфи-

ром (МТВЕ) (500 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×500 мл), а затем соевым раствором (500 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением маслянистого соединения, которое очищали посредством дистилляции в высоком вакууме (температура масляной бани -115-130°C) с получением 101,00 г (54,1%) титульного соединения в виде жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,01 (dt, J=5,0, 2,2 Гц, 1H), 5,82 (dt, J=4,9, 2,1 Гц, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 0,18 (s, 9H).

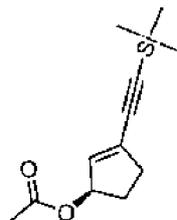
Стадия 2. Синтез 3-((триметилсилил)этинил)циклопент-2-енола (соединение 6b)



К перемешанному раствору 1-((триметилсилил)этинил)циклопент-2-енола (соединение 6a, 100 г, 555 ммоль) в МТВЕ (800 мл) добавляли 3% H₂SO₄ (800 мл) при 10°C и полученную в результате двухфазную реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (400 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×400 мл; pH ~7) и соевым раствором (400 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 100,00 г (99,5%) титульного соединения в виде жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,11 (q, J=2,1 Гц, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 2,71 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 0,21 (s, 9H).

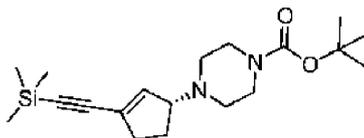
Стадия 3. Синтез (R)-3-((триметилсилил)этинил)циклопент-2-ен-1-ила ацетата (соединение 6c)



К перемешанному раствору 3-((триметилсилил)этинил)циклопент-2-енола (соединение 6b, 50 г, 277 ммоль) в МТВЕ (650 мл) добавляли винилацетат (51 мл) и липазу PS'Amano"SD (10 г, 20% вес./вес.). Указанную выше суспензию перемешивали при 45°C (внутренняя температура) в течение 18 ч. Реакцию отслеживали посредством TLC, которая демонстрировала 25-30% преобразования. Добавляли винилацетат (15 мл, 166,2 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество винилацетата (15 мл, 166,2 ммоль) и 3,0 г фермента липазы PS Amano SD (6% вес./вес.) и перемешивали при той же температуре в течение 18 ч, реакцию отслеживали посредством TLC, которая продемонстрировала около 50% преобразования. Суспензию фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью МТВЕ (300 мл). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200) с использованием 5-6% этилацетата в н-гексане с получением (23,00 г, 37,3%) титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,10 (q, J=2,2 Гц, 1H), 5,76 - 5,67 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,52 - 2,27 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 0,22 (s, 9H).

Стадия 4. (R)-трет-Бутил-4-(3-((триметилсилил)этинил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 6d)



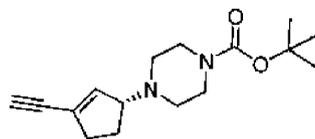
К перемешанному бескислородному раствору (R)-3-((триметилсилил)этинил)циклопент-2-ен-1-ила ацетата (соединение 6c, 23 г, 103 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (19,27 г, 103 ммоль) в 1,4-диоксане:воде (370 мл: 95 мл) при 0-5°C добавляли тетраakis(трифенилфосфин)Pd(0) (0,896 г, 0,776 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 18 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную массу фильтровали с удалением гетерогенной массы. Фильтрат разводили н-гексаном (120 мл) и гасили водой (120 мл). Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали н-гексаном (120 мл). Объединенный органический слой промывали водой (120 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт дополнительно растворяли в н-гептане (230 мл) и добавляли активированный уголь (4 г), перемешивали при 25-30°C в течение еще 1 ч. Его фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением (35,00 г, 97,00%) титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,11 (q, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 4H), 2,71 - 2,50 (m, 4H), 2,18 - 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,37 - 1,19 (m, 2H), 0,22 (s, 9H).

MS: масса/заряд - 349,11 (M+1).

Стадия 5. (R)-трет-Бутил-4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 23d)



TBAF (7,53 мл, 7,53 ммоль) добавляли медленно к бескислородному раствору (R)-трет-бутил-4-(3-((триметилсилил)этинил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 6d, 5 г, 100 ммоль) в тетрагидрофуране (350 мл) при 25-30°C в течение периода 15 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при той же температуре в течение 15-20 мин. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл) и продукт экстрагировали н-гексаном (200 мл). Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали н-гексаном (200 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), а затем соевым раствором (100 мл). Отделенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт дополнительно растворяли в н-гептане (350 мл) и обрабатывали активированным углем (4 г) в течение 30 мин. Его фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (23,00 г при 81% ee).

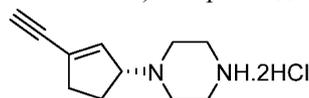
Способ усиления энантиомерного избытка (ee) посредством кристаллизации.

Неочищенный продукт растворяли в н-гептане (70 мл) при 60-70°C, а затем медленно охлаждали до 0°C в течение периода 30 мин. Раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч, при этом наблюдали селективную кристаллизацию основного энантиомера. Твердое вещество отделяли, фильтровали и промывали холодным (от -30 до -40°C) н-гептаном (20 мл). Фильтрованное твердое вещество высушивали при атмосферном давлении с получением титульного соединения (13,50 г, 48,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,15 (q, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 4H), 3,06 (s, 1H), 2,59 - 2,39 (m, 6H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

MS: масса/заряд - 277,58 (M+1).

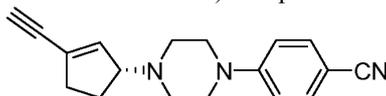
Стадия 6. (R)-1-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин дигидрохлорид (соединение 23e)



К раствору (R)-трет-бутил-4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 23d, 57 г, 206 ммоль) в дихлорметане (300 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (516 мл, 2062 ммоль, 4M раствор в 1,4-диоксане) при 0-5°C. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением твердого продукта, который совместно выпаривали с диэтиловым эфиром (150 мл), а затем с толуолом (150 мл) с получением титульного продукта (51,0 г, 99,0%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,70 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 6,23 (s, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,51 - 3,21 (m, 7H), 2,73 - 2,59 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,36 - 2,11 (m, 2H).

Стадия 7. (R)-4-(4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 1j)



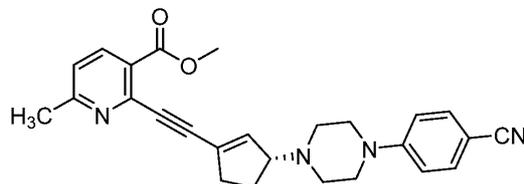
К раствору (R)-1-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазина дигидрохлорида (соединение 23e, 47 г, 189 ммоль) в диметилсульфоксиде (200 мл) добавляли карбонат калия (117 г, 849 ммоль), а затем добавляли 4-фторбензонитрил (29,7 г, 245 ммоль) при 25-30°C. Реакционную смесь подогрели и перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь выливали в воду (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x400 мл), объединенный органический слой промывали водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного маслянистого продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 35-40% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного продукта (41,0 г, вы-

ход 78,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,18 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,40 - 3,27 (m, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,73 - 2,61 (m, 4H), 2,59 - 2,46 (m, 2H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H).

MS: масса/заряд 277,98 (M+1).

Стадия 8. (R)-Метил-2-((3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)этинил)-6-метилникотинат (соединение 6e)

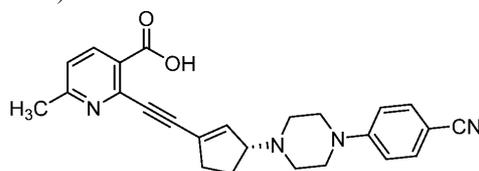


К перемешанному раствору метил-2-бром-6-метилникотината (US 2010144760, 2,79 г, 12,11 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) (дегазированном с помощью продувки N_2 отдельно) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (1,063 г, 1,514 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и медленно добавляли диизопропилэтиламин (7,83 г, 60,6 ммоль), а затем раствор (R)-4-(4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 1j, 2,8 г, 10,10 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) медленно добавляли при той же температуре. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при $80-85^\circ\text{C}$ в течение 14 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь дистиллировали под вакуумом до сухого состояния с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 60-80% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного продукта (0,9 г, выход 20,90%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,20 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 2H), 6,36 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,40 - 3,35 (m, 4H), 2,75 - 2,67 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H).

MS: масса/заряд 427,24 (M+1).

Стадия 9. (R)-2-((3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)этинил)-6-метилникотиновая кислота (соединение 6f)

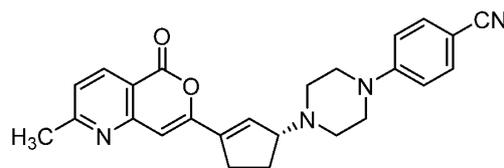


К перемешанному раствору (R)-метил-2-((3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)этинил)-6-метилникотината (соединение 6e, 0,9 г, 2,110 ммоль) в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) добавляли гидроксид натрия (0,253 г, 6,33 ммоль), растворенный в воде (3 мл), при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь дистиллировали под вакуумом до сухого состояния с получением неочищенного продукта. К данному неочищенному продукту добавляли воду (5 мл) и pH регулировали до 5 с использованием 10% водного раствора хлористоводородной кислоты. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением титульного продукта (0,87 г, выход 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,87 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,15 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 3,59 - 3,34 (m, 4H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,84 - 2,61 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,40 - 2,33 (m, 2H).

MS: масса/заряд 413,13 (M+1).

Стадия 10. (R)-4-(4-(3-(2-метил-5-оксо-5H-пирано[4,3-b]пиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 6g)



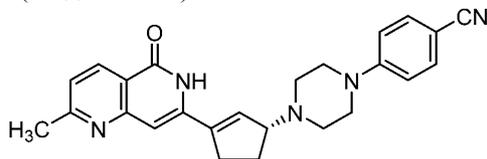
К перемешанному раствору (R)-2-((3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)этинил)-6-метилникотиновой кислоты (соединение 6f, 0,87 г, 2,109 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и дихлорметане (10 мл) добавляли трифлатную кислоту (1,266 г, 8,44 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 48 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Диэтиловый эфир (20 мл) медленно добавляли к реакционной смеси и твердое вещество, которое осаждалось, отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением титуль-

ного продукта (0,8 г, выход 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,44 - 2,37 (m, 2H).

MS: масса/заряд 413,0 (M+1).

Стадия 11. (R)-4-(4-(3-(2-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 6)

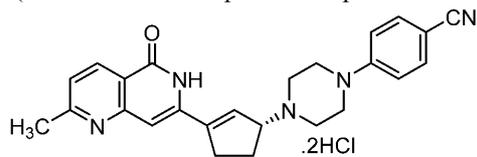


К раствору (R)-4-(4-(3-(2-метил-5-оксо-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 6g, 0,8 г, 1,939 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) добавляли аммиак в метаноле (13,65 мл, 97 ммоль, 7М раствор в метаноле) при 25°C. Реакционную смесь в стальном автоклаве перемешивали при 80-85°C в течение 4 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением титульного продукта (0,65 г, выход 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,38 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,35 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,21 - 3,34 (m, 4H), 2,76 - 2,56 (m, 9H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,92 - 1,87 (m, 1H).

MS: масса/заряд 412,2 (M+1).

Стадия 12. (R)-4-(4-(3-(2-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 6-хлористоводородная соль)



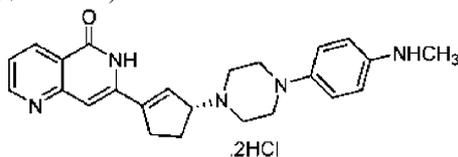
К суспензии (R)-4-(4-(3-(2-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 6, 0,05 г, 0,122 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и этаноле (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (0,027 г, 0,729 ммоль, 3М в 1,4-диоксане) при 55-60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разводили диэтиловым эфиром (10 мл) и продукт собирали посредством фильтрации. Твердое соединение промывали диэтиловым эфиром (5 мл) и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения (0,049 г, выход 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,86 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,59 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,23 - 3,07 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 2H).

MS: масса/заряд 412,2 (M+1).

Следующие соединения получали с применением процедуры, описанной выше в примере 6, с соответствующими изменениями реагентов и условий реакции.

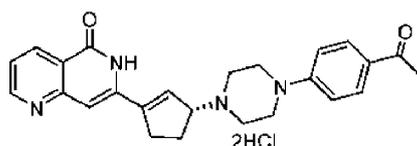
(R)-7-(3-(4-(4-(метиламино)фенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 27-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 10,94 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,98 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,56 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,1, 4,7 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,20, 3,13 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 5H), 1,32 - 1,22 (m, 2H).

MS: масса/заряд 401,5 (M+1).

(R)-7-(3-(4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 28-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,68 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,31 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,98 (dd, $J=4,7, 1,8$ Гц, 1H), 8,59 (dd, $J=8,1, 1,8$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), α 7,60 (dd, $J=8,1, 4,7$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,27-3,08 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,46 - 2,29 (m, 2H).

MS: масса/заряд 415,2 (M+1).

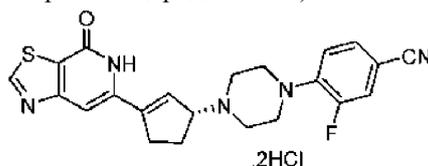
(R)-6-(3-(4-(тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 51-хлористоводородная соль)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,74 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,38 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 7,69 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,77 - 3,51 (m, 4H), 3,30-3,14 (m, 2H), 2,93-2,76 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H).

MS: масса/заряд 385,2 (M+1).

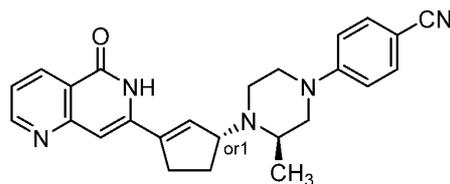
(R)-3-фтор-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 52-хлористоводородная соль)



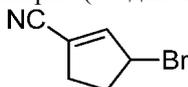
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,85 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,48 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,61 (s, 1H), 7,81 (dd, $J=13,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,33 - 3,14 (m, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,43 - 2,30 (m, 2H).

MS: масса/заряд 422,1 (M+1).

Пример 7. Синтез 4-((R)-3-метил-4-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 14)



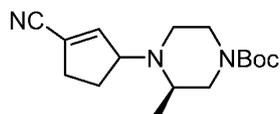
Стадия 1. 3-Бромциклопент-1-енкарбонитрил (соединение 14a)



К перемешанному раствору циклопент-1-енкарбонитрила (50 г, 537 ммоль) в тетрахлорметане (400 мл) при 25°C добавляли N-бромсукцинимид (96 г, 537 ммоль) в атмосфере азота. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 1% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титильного соединения (60,0 г, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,77-6,73 (m, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,67-2,42 (m, 3H).

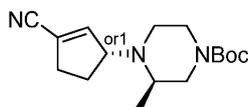
Стадия 2. трет-Бутил-(3R)-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 14b)



К перемешанному раствору трет-бутил-(R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (9,0 г, 44,9 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат калия (18,63 г, 135 ммоль) при 25°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 3-бромциклопент-1-енкарбонитрила (соединение 14а, 7,73 г, 44,9 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (8,2 г, выход 62,6%).

Диастереомеры трет-бутил-(3R)-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата разделяли посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 10-20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением двух отдельных диастереомеров.

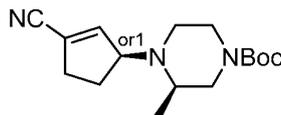
трет-Бутил-(R)-4-((R/S)-3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 14b')



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,58 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,00 - 3,74 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,57 - 2,40 (m, 1H), 2,36 - 2,18 (m, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,19 - 1,03 (m, 3H).

MS: масса/заряд 292,1 (M+1), и

трет-бутил-(R)-4-((S/R)-3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 14b'')

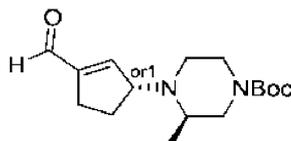


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (dt, J=16,3, 7,0 Гц, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3H).

MS: масса/заряд 292,21 (M+1).

Оба диастереомера дополнительно отдельно обрабатывали с получением соответствующих титульных продуктов.

Стадия 3. трет-Бутил-(R)-4-((R/S)-3-формилциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 14c)

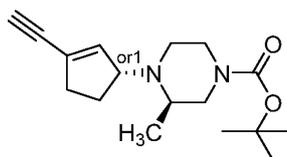


Перемешанный раствор трет-бутил-(R)-4-((R/S)-3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (соединение 14b', 4,0 г, 13,73 ммоль) в дихлорметане (50 мл) охлаждали при -78°C. Диизобутилалюминия гидрид (20,59 мл, 20,59 ммоль, 1M раствор в толуоле) медленно добавляли в течение 10-15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C и нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь гасили посредством добавления по каплям насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) при 0°C (аккуратно: гашение реакции является экзотермичным). Наблюдала гелеобразную реакционную массу, к реакционной смеси добавляли целит (100 г) и реакционную смесь разводили 10% метанолом в дихлорметане (0,3 л) и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную массу фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью 1 л 10% метанола в дихлорметане. Объединенный органический фильтрат высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом до сухого состояния с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного продукта в виде желтого твердого вещества. (3,05 г, выход 75,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,85 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,00 - 3,73 (m, 2H), 3,02 (t, J=11,8 Гц, 1H), 2,79 - 2,44 (m, 5H), 2,33 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,03 - 1,84 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,16 (d, J=6,2 Гц, 3H).

MS: масса/заряд 295,1 (M+1).

Стадия 4. трет-Бутил-(R)-4-((R/S)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 14d)

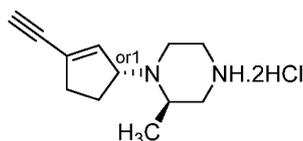


К раствору триметилсилилдиазометана (8,66 мл, 17,32 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C медленно добавляли раствор *n*-бутиллития (9,55 мл, 15,29 ммоль) в гексане (1,6М). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Раствор трет-бутил-(*R*)-4-((*R/S*)-3-формилциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (соединение 14с, 3,0 г, 10,19 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) медленно добавляли к реакционной смеси при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), а затем промывали водой (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного маслянистого продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного продукта (1,55 г, выход 49,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,07 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,02 - 3,64 (m, 2H), 3,10 - 2,93 (m, 2H), 2,82 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,40 (m, 3H), 2,22 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,20 - 1,06 (m, 3H).

MS: масса/заряд 291,0 ($M+1$).

Стадия 5. (*R*)-1-((*R/S*)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2-метилпиперазин дигидрохлорид (соединение 14е)

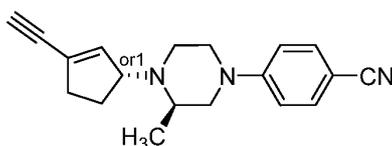


К раствору трет-бутил-(*R*)-4-((*R/S*)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (соединение 14д, 1,5 г, 5,17 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (12,91 мл, 51,7 ммоль, 4М раствор в 1,4-диоксане) при $0-5^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением твердого продукта, который совместно выпаривали с диэтиловым эфиром (50 мл), а затем с толуолом (50 мл) с получением титульного продукта (1,35 г, 99%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,05 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,37 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 3H), 3,44 - 3,11 (m, 4H), 2,95 - 2,54 (m, 2H), 2,36 - 2,16 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 1H), 1,40 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

MS: масса/заряд 191,2 ($M+1$).

Стадия 6. 4-((*R*)-4-((*R/S*)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 14f)

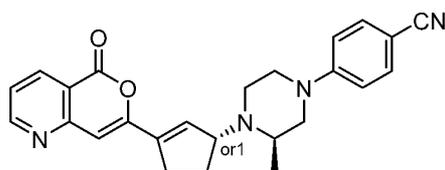


К раствору (*R*)-1-((*R/S*)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2-метилпиперазина дигидрохлорида (соединение 14е, 1,3 г, 4,94 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли карбонат калия (3,07 г, 22,23 ммоль), а затем добавляли 4-фторбензонитрил (0,778 г, 6,42 ммоль) при $25-30^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь подогрели и перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь выливали в воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и органический слой промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл) одновременно. Отделенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного маслянистого продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 35-40% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного продукта (1,15 г, выход 80,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,76 - 3,46 (m, 2H), 3,25 - 2,88 (m, 2H), 2,91 - 2,12 (m, 6H), 2,15 - 1,68 (m, 2H), 1,30 - 1,02 (m, 3H).

MS: масса/заряд 292,2 ($M+1$).

Стадия 7. 4-((*R*)-3-метил-4-((*R/S*)-3-(5-оксо-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 14g)

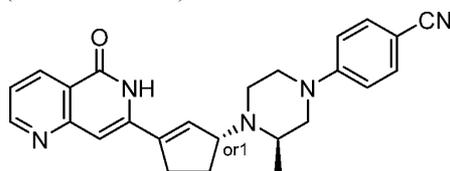


К перемешанному раствору 2-бромникотиновой кислоты (0,763 г, 3,78 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) (дегазировали посредством продувки N_2) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,265 г, 0,378 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $70^\circ C$ и медленно добавляли диизопропилэтиламин (2,93 г, 22,65 ммоль), а затем раствор 4-((R)-4-((R/S)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 14f, 1,10 г, 3,78 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) медленно добавляли при той же температуре. Смесь нагревали и перемешивали при $80-85^\circ C$ в течение 24 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь дистиллировали под вакуумом до сухого состояния с получением неочищенного продукта который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием этилацетата в гексане (100% этилацетат) в качестве элюента с получением титульного продукта (0,55 г, выход 35,3%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 - 8,90 (m, 1H), 8,58 - 8,51 (m, 1H), δ 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (dd, $J=11,5, 2,9$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=8,8, 3,5$ Гц, 2H), 6,66 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 2H), 3,04 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,90 - 2,65 (m, 4H), 2,59 - 2,42 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,34 - 1,15 (m, 4H).

MS: масса/заряд 413,3 (M+1).

Стадия 8. 4-((R)-3-метил-4-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 14)

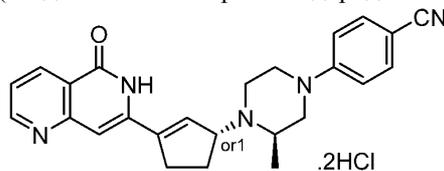


К раствору 4-((R)-3-метил-4-((R/S)-3-(5-оксо-5Н-пирано[4,3-б]пиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 14g, 0,5 г, 1,212 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) добавляли аммиак в метаноле (8,66 мл, 60,6 ммоль, 7М раствор в метаноле) при $25^\circ C$, реакционную смесь в стальном автоклаве перемешивали при $80-85^\circ C$ в течение 24 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь дистиллировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с использованием метанола в дихлорметане. Необходимое соединение выделяли в 3-4% метаноле в дихлорметане с получением титульного соединения (0,130 мг, выход 26,1%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,51 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,90 (dd, $J=4,6, 1,8$ Гц, 1H), 8,48 (dd, $J=8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,47 (dd, $J=8,0, 4,6$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,73 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,94 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,54 (m, 5H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,16 (d, $J=5,9$ Гц, 3H).

MS: масса/заряд 412,2 (M+1).

Стадия 9. 4-((R)-3-метил-4-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 14-хлористоводородная соль)



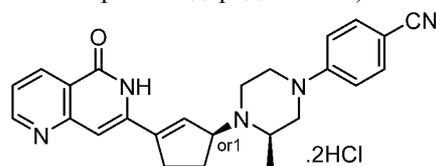
Прозрачный раствор 4-((R)-3-метил-4-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 14, 120 мг, 0,292 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и метаноле (5 мл) подогревали и перемешивали при $55-60^\circ C$, затем хлористоводородную кислоту в диоксане (0,583 мл, 1,750 ммоль, 3М раствор в диоксане) добавляли при той же температуре небольшими порциями в течение периода 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при $55-60^\circ C$. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили диэтиловым эфиром (10 мл) и продукт собирали посредством фильтрации. Твердое соединение промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении в течение 3 ч при $40^\circ C$ с получением титульного соединения (0,115 г, выход 81%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,94 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,87 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,06 - 8,95 (m, 1H), 8,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 3H), 7,14 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,83 - 6,65 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,26 - 4,03 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 2H), 3,27 - 3,02 (m, 2H), 2,95 - 2,78 (m, 2H), 2,40 - 2,20 (m, 2H), 1,54 - 1,35 (m, 3H).

MS: масса/заряд 412,1 (M+1).

Следующее соединение получали с использованием процедуры, описанной в примере 7, посредством использования трет-бутил-(R)-4-((S/R)-3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (соединение 14b").

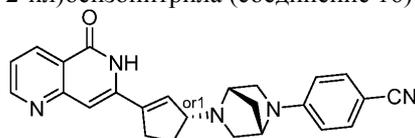
4-((R)-3-метил-4-((S/R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 15-хлористоводородная соль)



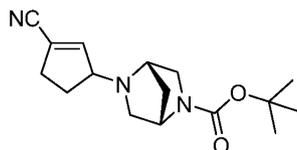
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,88 (brs-обмениваемый с D_2O , 2H), 9,12 - 9,00 (m, 1H), 8,77 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=7,9, 5,3$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,14 (dd, $J=8,6, 5,4$ Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,20 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 4,16 - 3,97 (m, 2H), 3,55 - 3,06 (m, 5H), 3,03 - 2,75 (m, 3H), 2,49 - 2,37 (m, 2H), 1,57 (d, $J=6,3$ Гц, 2H).

MS: масса/заряд 412,1 ($\text{M}+1$).

Пример 8. Синтез 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрила (соединение 16)



Стадия 1. трет-Бутил-(1S,4S)-5-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (соединение 16a)

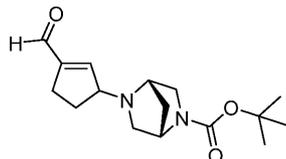


К перемешанному раствору трет-бутил-(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (10,0 г, 50,4 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат калия (20,91 г, 151 ммоль) при 25°C и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин. К ней добавляли раствор 3-бромциклопент-1-енкарбонитрила (соединение 1a, 8,68 г, 50,4 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (10,0 г, выход 68,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,89 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,26-1,14 (m, 1H).

MS: масса/заряд 290,0 ($\text{M}+1$).

Стадия 2. трет-Бутил-(1S,4S)-5-(3-формилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (соединение 16b)



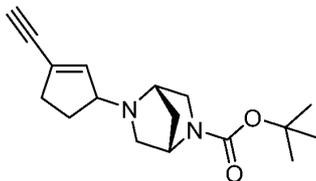
Раствор трет-бутил-(1S,4S)-5-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (соединение 16a, 10,0 г, 34,6 ммоль) в дихлорметане (50 мл) охлаждали при -78°C . Медленно добавляли диизобутилалюминия гидрид (51,8 мл, 51,8 ммоль, 1M раствор в толуоле) в течение 10-15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C , а затем нагревали при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь гасили посредством добавления по каплям насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) при 0°C (аккуратно: гашение реакции является экзотермичным). Наблюдали гелеобразную реакционную массу, к реакционной смеси добавляли целит (100 г) и реакционную смесь разводили 10% метанолом в дихлорметане (300 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную массу фильтровали через слой целита и слой промывали 10% метанолом в дихлорметане (300 мл). Объединенный органический филь-

рат высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом до сухого состояния с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного продукта в виде желтого твердого вещества. (5,0 г, выход 49,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,77 (s, 1H), 7,01 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 3H), 1,40 (s, 9H).

MS: масса/заряд 292,4 (M+1).

Стадия 3. трет-Бутил-(1S,4S)-5-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (соединение 16c)

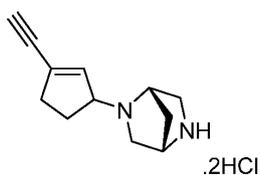


К раствору триметилсилилдиазометана (12,23 мл, 24,46 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при -78°C медленно добавляли раствор *n*-бутиллития (15,28 мл, 24,46 ммоль) в гексане (1,6M). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Раствор трет-бутил-(1S,4S)-5-(3-формилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (соединение 16b, 5,5 г, 18,81 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) медленно добавляли к реакционной смеси при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), а затем промывали водой (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (2 \times 100 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного маслянистого продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного продукта (2,5 г, выход 46,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 6,16 - 6,07 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).

MS: масса/заряд 289,2 (M+1).

Стадия 4. (1S,4S)-2-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана дигидрохлорид (соединение 16d)

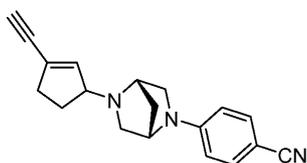


К раствору трет-бутил-(1S,4S)-5-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (соединение 16c, 2,5 г, 8,67 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (21,67 мл, 87 ммоль, 4M раствор в 1,4-диоксане) при $0-5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением твердого продукта, который совместно выпаривали с диэтиловым эфиром (50 мл), а затем с толуолом (50 мл) с получением титульного продукта (2,2 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 6,16 - 6,07 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,72-1,52 (m, 3H).

MS: масса/заряд 188,9 (M+1).

Стадия 5. 4-((1S,4S)-5-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 16e)



К раствору (1S,4S)-2-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана дигидрохлорида (соединение 16d, 2,2 г, 8,42 ммоль) в диметилсульфоксиде (40 мл) добавляли карбонат калия (5,24 г,

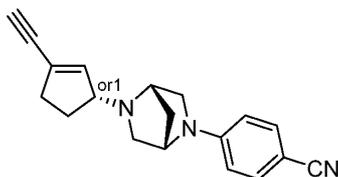
37,9 ммоль), а затем добавляли 4-фторбензонитрил (1,326 г, 10,95 ммоль) при 25-30°C.

Реакционную смесь подогрели и перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь выливали в воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного маслянистого продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием этилацетата в гексане (35-40% этилацетата) в качестве элюента с получением титльного продукта (1,6 г, выход 65,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,50 - 7,42 (m, 2H), 6,56 - 6,48 (m, 2H), 6,04 (dd, J=7,3, 2,2 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,77 - 2,52 (m, 2H), 2,51 - 2,36 (m, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 1H).

MS: масса/заряд 290,1 (M+1).

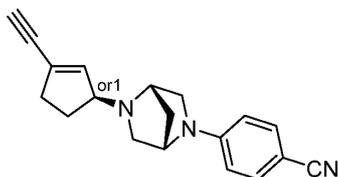
Хиральное разделение 4-((1S,4S)-5-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрила посредством хиральной HPLC осуществляли с использованием хиральной колонки с получением 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрила (соединение 16e')



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,52 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,05 (d, J=2,5 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 2H).

MS: масса/заряд 290,1 (M+1), и

4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрила (соединение 16e'').

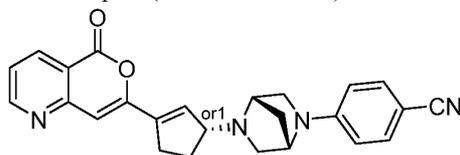


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,53 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H).

MS: масса/заряд 290,2 (M+1).

Оба диастереомера дополнительно отдельно обрабатывали с получением соответствующих титльных продуктов.

Стадия 6. 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-оксо-5H-пирано[4,3-b]пиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 16f)

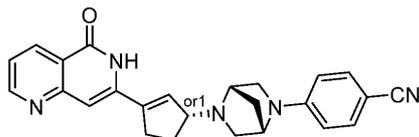


К перемешанному раствору 2-бромникотиновой кислоты (0,635 г, 3,14 ммоль) в другой круглодонной колбе в ацетонитриле (50 мл) (дегазированном посредством продувки N₂ отдельно) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,085 г, 0,121 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и медленно добавляли диизопропилэтиламин (2,53 мл, 14,51 ммоль), а затем раствор 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 16e', 0,700 г, 2,419 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) медленно добавляли при той же температуре. Смесь нагревали и перемешивали при 80-85°C в течение 24 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь дистиллировали под вакуумом до сухого состояния с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием этилацетата в гексане (100% этилацетата) в качестве элюента с получением титльного продукта (150 мг, выход 38,0%).

MS: масса/заряд 411,3 (M+1).

Стадия 7. 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-

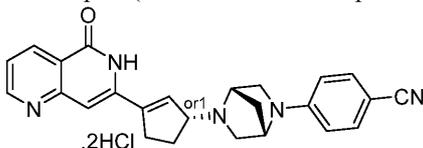
диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 16)



К раствору 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-оксо-5Н-пирано[4,3-б]пиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрила (соединение 16f, 0,150 г, 0,365 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) добавляли аммиак в метаноле (5,22 мл, 36,5 ммоль, 7М раствор в метаноле) при 25°C, реакционную смесь перемешивали при 80-85°C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь дистиллировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с использованием метанола в дихлорметане. Необходимое соединение выделяли в 3-4% метаноле в дихлорметане (0,050 г, выход 33,4%).

MS: масса/заряд 410,1 (M+1).

Стадия 8. 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 16-хлористоводородная соль)



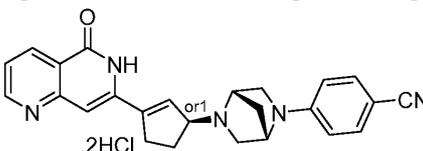
Прозрачный раствор 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрила (соединение 16, 0,050 г, 0,122 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и метаноле (5 мл) подогревали и перемешивали при 55-60°C и хлористоводородную кислоту в диоксане (0,244 мл, 0,977 ммоль, 3М раствор в диоксане) добавляли при той же температуре небольшими порциями в течение периода 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 55-60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили диэтиловым эфиром (10 мл) и продукт собирали посредством фильтрации. Твердое соединение промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении в течение 3 ч при 40°C с получением титульного соединения (0,011 г, выход 18,67%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 10,35 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,01 - 8,91 (m, 1H), 8,60 - 8,51 (m, 1H), 7,72 - 7,51 (m, 3H), 6,86 - 6,73 (m, 3H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 4,77 - 4,65 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 3,18 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,62 (m, 1H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H).

MS: масса/заряд 410,2 (M+1).

Следующее соединение получали с использованием процедуры, описанной выше в примере 8, посредством использования 4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-этилциклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрила (соединение 16e").

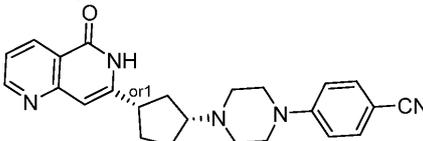
4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 17-хлористоводородная соль)



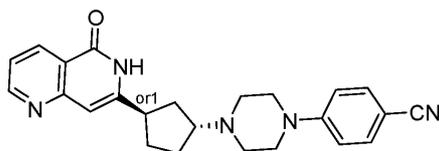
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 10,91 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,08 - 8,97 (m, 1H), 8,71 - 8,56 (m, 1H), 7,75 - 7,57 (m, 3H), 6,89 - 6,72 (m, 3H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,18 - 2,95 (m, 1H), 2,92 - 2,63 (m, 1H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H).

MS: масса/заряд 410,2 (M+1).

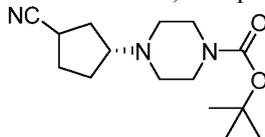
Пример 9. Синтез 4-((1R,3S/3R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 11)



и 4-((1R,3R/3S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 12)



Стадия 1. трет-Бутил-4-((1R)-3-цианоциклопентил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 11a)

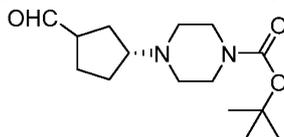


К перемешанному раствору трет-бутил-(R)-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 23b', 13,5 г, 48,7 ммоль) в метаноле (150 мл) при 25°C добавляли 10% Pd/C (5 г). Полученную в результате суспензию перемешивали под давлением водородного баллона в течение 3 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (7,4 г, 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,47-3,42 (m, 4H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,43 (d, J=5,3 Гц, 4H), 2,42 - 2,25 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,85 -1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

MS: масса/заряд 280 (M+1).

Стадия 2. трет-Бутил-4-((1R)-3-формилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 11b)



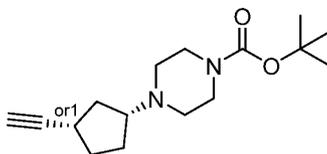
К перемешанному раствору трет-бутил-4-((1R)-3-цианоциклопентил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 11a, 7,4 г, 26,5 ммоль) в дихлорметане (400 мл) при -78°C медленно добавляли DIBAL-H в толуоле (39,7 мл, 39,7 ммоль).

Реакционную смесь оставляли достигнуть 25-30°C. Ход реакции контролировали при помощи TLC. После завершения реакции смесь охлаждали до 0°C, а затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл). Реакционную смесь разводили 10% метанолом в дихлорметане (500 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную массу фильтровали через слой целита и промывали 10% метанолом в дихлорметане (500 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (4,1 г, выход 54,8%).

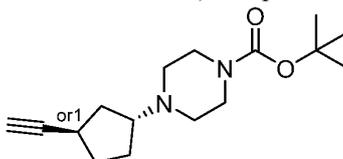
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,64 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 3,45-3,40 (m, 4H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 4H), 2,41 - 2,23 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,82 -1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

MS: масса/заряд 283 (M+1).

Стадия 3. трет-Бутил-4-((1R,3S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 11c')



и трет-бутил-4-((1R,3R/3S)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 11c')



К перемешанному раствору триметилсилилдиазометана (11,33 мл, 22,66 ммоль, 2,0M раствор в гексане) в сухом тетрагидрофуране при -78°C добавляли nBuLi (13,28 мл, 21,25 ммоль, 1,6M в толуоле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Медленно добавляли раствор трет-бутил-4-((1R)-3-формилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 11b, 4,0 г, 14,17 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь оставляли достигнуть комнатной температуры и

перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и водой (150 мл), органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 45-50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения, обозначенного как трет-бутил-4-((1R,3S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 11с, 1,75 г), и другую полярную точку элюировали с использованием 45-50% этилацетата в гексане, концентрировали в виде трет-бутил-4-((1R,3R/3S)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 11с', 0,75 г).

трет-Бутил-4-((1R,3 S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 11с).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,52-3,45 (m, 4H), 2,72 - 2,56 (m, 2H), 2,49 - 2,46 (m, 4H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,09 (d, J=2,2 Гц, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

MS: масса/заряд 279 (M+1).

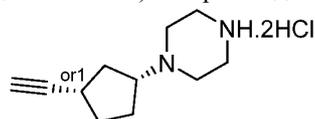
трет-Бутил-4-((1R,3R/3S)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 11с').

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,53-3,48 (m, 4H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,48 - 2,44 (m, 4H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,09 (d, J=2,2 Гц, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

MS: масса/заряд 279 (M+1).

Оба диастереомера дополнительно отдельно обрабатывали с получением соответствующих титульных продуктов.

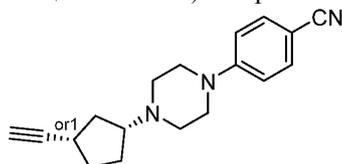
Стадия 4. 1-((1R,3S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазин дигидрохлорид (соединение 11d)



К перемешанному раствору трет-бутил-4-((1R,3S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 11с, 1,7 г, 6,11 ммоль) в дихлорметане (40 мл) по каплям добавляли HCl (20,36 мл, 61,1 ммоль) в 1,4-диоксане при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток совместно выпаривали с толуолом для удаления следов влаги и твердое вещество высушивали под вакуумом с получением соединения 1-((1R,3S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазина дигидрохлорида (1,25 г, 95%).

MS: масса/заряд 180 (M+1).

Стадия 5. 4-(4-((1R,3S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 11е)

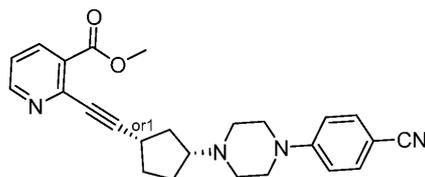


К перемешанной суспензии 1-((1R,3S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазина гидрохлорида (соединение 11d, 1,23 г, 5,73 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли карбонат калия (3,96 г, 28,6 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. 4-Фторбензонитрил (0,902 г, 7,45 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 15 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили этилацетатом (120 мл) и промывали водой (2×100 мл). Отделенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 50-60% этилацетата в гексане с получением соединения (1,35 г, 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,51 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,39-3,36 (m, 4H), 2,77-2,62 (m, 5H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,10 (d, J=2,2 Гц, 1H), 2,06 -2,01 (m, 1H), 1,97 -1,65 (m, 5H).

MS: масса/заряд 280 (M+1).

Стадия 6. Метил-2-(((1S/1R,3R)-3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопентил)этинил)никотинат (соединение 11f)



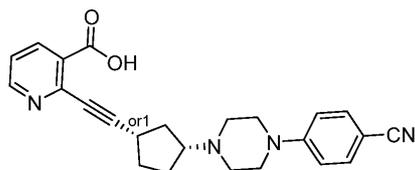
В перемешанном растворе метил-2-бромникотината (1,055 г, 4,89 ммоль) и DIPEA (3,94 мл, 22,55 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) продували газообразный азот в течение 20 мин и к нему добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,264 г, 0,376 ммоль). Реакционную смесь нагревали при

85°C и добавляли раствор 4-(4-((1R,3S/3R)-3-этинилциклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 11e, 1,05 г, 3,76 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при 85°C. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (70 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 30-40% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (0,51 г, 32,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,77-8,66 (m, 1H), 8,23 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (8,6 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,51-3,34 (m, 4H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,90-2,63 (m, 5H), 2,42-1,91 (m, 6H).

MS: масса/заряд 415 (M+1).

Стадия 7. 2-(((1S/1R,3R)-3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопентил)этинил)никотиновая кислота (соединение 11g)

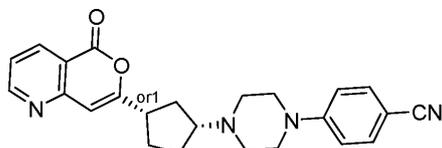


К перемешанному раствору метил-2-(((1S/1R,3R)-3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопентил)этинил)никотината (соединение 11f, 0,5 г, 1,206 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли раствор NaOH (0,193 г, 4,83 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток отбирали в воду (15 мл) и нейтрализовали с помощью 2н. HCl, pH регулировали до 6-7, образованное твердое вещество фильтровали и совместно выпаривали с толуолом (3×20 мл) с удалением влаги. Полученное в результате твердое вещество высушивали с получением титульного соединения (0,460 г, 95%).

MS: масса/заряд 401 (M+1).

Стадия 8. 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-оксо-5H-пирано[4,3-b]пиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 11h)

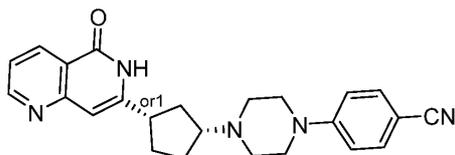


К перемешанному раствору 2-(((1S/1R,3R)-3-(4-(4-цианофенил)пиперазин-1-ил)циклопентил)этинил)никотиновой кислоты (соединение 11g, 0,45 г, 1,124 ммоль) в дихлорметане (20 мл) медленно добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,422 г, 2,81 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25°C в течение 42 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, и разводили диэтиловым эфиром (100 мл), перемешивали в течение 30 мин, полученное твердое вещество фильтровали с получением клейкого неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 4-5% метанола в дихлорметане с получением титульного соединения (0,33 г, 73,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,99 (dd, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,48 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 5H), 2,14-1,98 (m, 4H).

MS: масса/заряд 401 (M+1).

Стадия 9. 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 11i)

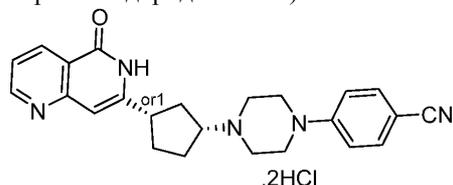


К перемешанному раствору 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-оксо-5H-пирано[4,3-b]пиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 11h, 0,32 г, 0,799 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли аммиак (7н. в метаноле, 10 мл). Реакционную смесь в закупоренной пробирке затем перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали и образованное твердое вещество фильтровали с получением темно-коричневого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 100-200

меш с использованием 5-6% метанола в дихлорметане с получением титульного соединения (0,13 г, 40,7%).

MS: масса/заряд 400,2 (M+1).

Стадия 10. 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 11-хлористоводородная соль)



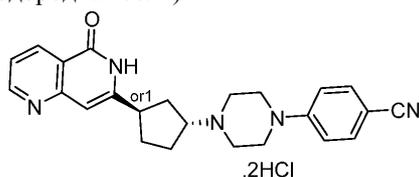
К раствору 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 11, 0,12 г, 0,30 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и этаноле (5 мл) HCl (0,74 мл, 2,403 ммоль, 3M в диоксане) добавляли при 25°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разводили диэтиловым эфиром (30 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Твердый материал разделяли и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения (0,135 г, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,11 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,82 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,04 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,14 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,12 - 4,09 (m, 2H), 3,78 - 3,75 (m, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,39 - 2,36 (m, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,21 - 2,16 (m, 4H), 1,93-1,91 (m, 1H).

MS: масса/заряд 400,2 (M+1).

Следующее соединение по настоящему изобретению получали с использованием способа, аналогичного примеру 9, посредством изменения реагентов в 11c' на стадии 4 и следуя той же последовательности реакций.

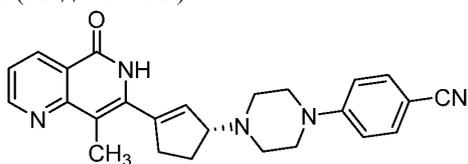
4-(4-((1R,3R/3S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 12-хлористоводородная соль)



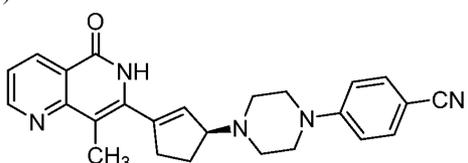
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,03 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 11,69 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 9,01 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69-7,67 (m, 3H), 7,14 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,11 - 4,09 (m, 2H), 3,86 - 3,82 (m, 1H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,38 - 2,36 (m, 3H), 3,17 - 3,14 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,16 (m, 3H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H).

MS: масса/заряд 400,2 (M+1).

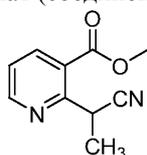
Пример 10. Синтез (R)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 9)



и (S)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 10)



Стадия 1. Метил-2-(1-цианоэтил)никотинат (соединение 9a)



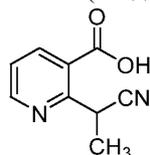
К раствору метил-2-(цианометил)никотината (полученного в соответствии с процедурой, представленной в WO 2015/200677; 15 г, 85 ммоль) в сухом диметилформамиде (40 мл) добавляли гидрид натрия (3,41 г, 85 ммоль) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1

ч. К реакционной смеси добавляли метилйодид (12,09 г, 85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разводили насыщенным водным раствором хлорида аммония (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (8 г, выход 49,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,82 (dd, $J=4,8, 1,8$ Гц, 1H), 8,33 (dd, $J=8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 5,25 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,73 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

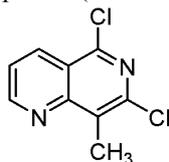
MS: масса/заряд 190 (M) (GCMS).

Стадия 2. 2-(1-Цианоэтил)никотиновая кислота (соединение 9b)



К раствору метил-2-(цианометил)никотината (соединение 9a, 15 г, 85 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли гидроксид натрия (5,05 г, 126 ммоль) в воде (20 мл) при 0-25°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разводили водой (100 мл). Водную фазу подкисляли с помощью 2н. HCl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 3. 5,7-Дихлор-8-метил-1,6-нафтиридин (соединение 9c)

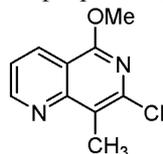


PCl_5 (9,10 г, 43,7 ммоль) растворяли в POCl_3 (60 мл) и к данному раствору добавляли 2-(1-цианоэтил)никотиновую кислоту (соединение 9b, 7,0 г, 39,7 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин с образованием прозрачного раствора. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток осторожно выливали в 50,0 г льда и этилацетата (300 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель в органическом слое выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 15% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (4,0 г, выход 47,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,17 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,5, 4,2$ Гц, 1H), 2,83 (s, 3H).

MS: масса/заряд 212 (M) (GCMS).

Стадия 4. 7-Хлор-5-метокси-8-метил-1,6-нафтиридин (соединение 9d)



Натрий (2,158 г, 94 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл) при комнатной температуре с образованием метоксида натрия. К раствору метоксида натрия добавляли 5,7-дихлор-8-метил-1,6-нафтиридин (соединение 9c, 4,0 г, 18,77 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение 20 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (3,4 г, выход 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,07 (dd, $J=4,3, 1,8$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=8,3, 4,3$ Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

MS: масса/заряд 208 (M) (GCMS).

Стадия 5. 3-(5-Метокси-8-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-он (соединение 9e)

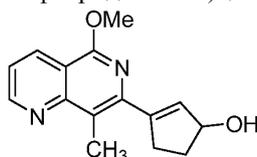


К раствору 7-хлор-5-метокси-8-метил-1,6-нафтиридина (соединение 9d, 1,5 г, 7,188 ммоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-енона (1,644 г, 7,92 ммоль) (синтез, представленный в US 2012/77814) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли трикалийфосфат (4,578 г, 21,57 ммоль) и к реакционной смеси добавляли дициклогексил-[2-[2,6-ди(пропан-2-илокси)фенил]фенил]фосфан (267 мг, 0,576 ммоль) при комнатной температуре с продувкой азотом в реакционной пробирке для обработки под воздействием микроволнового излучения в течение 15 мин и Pd(OAc)₂ (65 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 110°C в микроволновом реакторе. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель в органическом слое выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 40% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (1,5 г, выход 82%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,13 (d, 1H), 8,58 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,2, 4,3 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,36 - 3,28 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 2H).

MS: масса/заряд 255 (M+1).

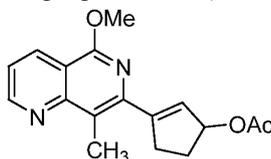
Стадия 6. 3-(5-Метокси-8-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ол (соединение 9f)



К раствору 3-(5-метокси-8-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-енона (соединение 9e, 1,5 г, 5,90 ммоль) в метаноле (объем: 50 мл) добавляли церия(III) хлорид (2,93 г, 7,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и порциями добавляли боргидрид натрия (0,446 г, 11,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и этилацетатом (25 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель в органическом слое выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 80% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (1,5 г, выход 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,08 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,2, 4,3 Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H).

Стадия 7. 3-(5-Метокси-8-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил ацетат (соединение 9g)

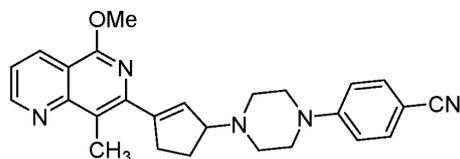


К раствору 3-(5-метокси-8-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-енола (соединение 9f, 1,5 г, 5,85 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли уксусный ангидрид (1,792 г, 17,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и медленно добавляли триэтиламин (1,777 г, 17,56 ммоль) и DMAP (0,071 г, 0,585 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и этилацетатом (25 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель в органическом слое выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (1,1 г, выход 63%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,08 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,2, 4,3$ Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,97 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H).

MS: масса/заряд 299 (M+1).

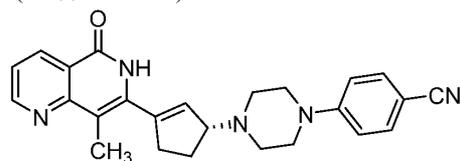
Стадия 8. 4-(4-(3-(5-метокси-8-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 9h)



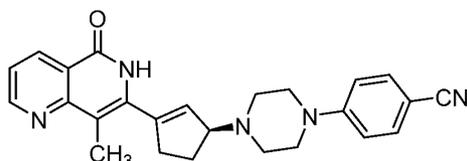
К раствору 3-(5-метокси-8-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил ацетата (соединение 9g, 1,1 г, 3,69 ммоль) и 4-(пиперазин-1-ил)бензонитрила (1,036 г, 5,53 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,032 г, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель в органическом слое выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 40% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (1,2 г, выход 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,12 (dd, $J=4,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 3H), 7,05 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,06 (s, 3H, перекрывается m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 4H), 2,95 - 2,83 (m, 2H), 2,73 - 2,64 (m, 7H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H).

Стадия 9. (R)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 9)



и (S)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 10)

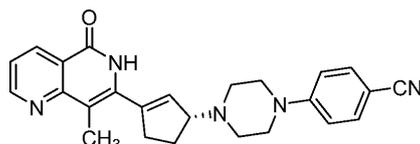


К раствору 4-(4-(3-(5-метокси-8-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 9h, 1,0 г, 2,350 ммоль) и TMS-Cl (0,511 г, 0,601 мл, 4,70 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли йодид натрия (0,705 г, 4,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 8 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и дихлорметана (200 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель в органическом слое выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением рацемического титульного соединения (0,650 г, выход 67,2%).

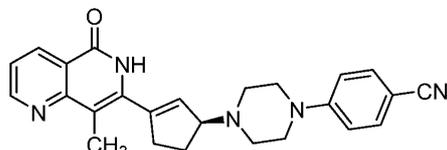
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,26 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,99 (dd, $J=4,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,51 (dd, $J=8,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,51 (dd, $J=8,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,14 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 4H), 2,76 - 2,62 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H).

MS: масса/заряд 412,3 (M+1).

Рацемическое соединение разделяли посредством колонки CHIRALCEL OJ-H с использованием 0,1% DEA в метаноле в качестве подвижной фазы с получением (R)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 9)



и (S)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 10)



Стадия 10. (R)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 9-хлористоводородная соль)

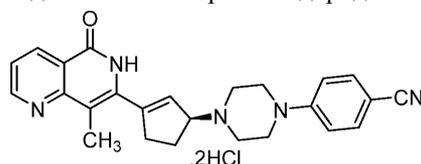


К раствору (R)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 9, 100 мг, 0,243 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и метаноле (5 мл) добавляли раствор HCl в метаноле (0,243 мл, 0,972 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель отгоняли под вакуумом до сухого состояния. Продукт промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Остаток высушивали под вакуумом с получением титльного соединения (80 мг, выход 68,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 10,97 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,02 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 8,55 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,56 (dd, J=8,0, 4,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,16 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,62 (d, J=11,9 Гц, 2H), 3,36 - 3,15 (m, 4H), 2,88 (d, J=9,0 Гц, 2H), 2,43 - 2,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

MS: масса/заряд 412,3 (M+1).

Стадия 11. (S)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 10-хлористоводородная соль)

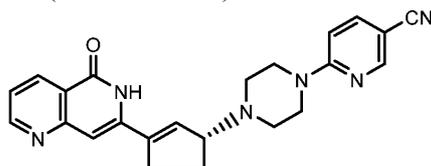


К раствору (S)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 10, 100 мг, 0,243 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и метаноле (5 мл) добавляли раствор HCl в метаноле (0,243 мл, 0,972 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель отгоняли под вакуумом до сухого состояния. Продукт промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Остаток высушивали под вакуумом с получением титльного соединения (100 мг, выход 85%).

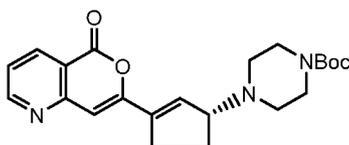
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,42 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,14 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,06 - 8,98 (m, 1H), 8,55 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,57 (dd, J=8,0, 4,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,15 (d, J=13,5 Гц, 2H), 3,62 (d, J=12,5 Гц, 2H), 3,38 - 3,14 (m, 4H), 2,88 (q, J=9,7 Гц, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

MS: масса/заряд 412,3 (M+1).

Пример 11. Синтез (R)-6-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрила (соединение 34)



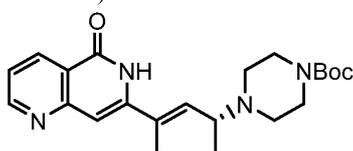
Стадия 1. (R)-трет-бутил-4-(3-(5-оксо-5H-пирано[4,3-b]пиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 34a)



К перемешанному раствору 2-бромникотиновой кислоты (5 г, 25 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) (дегазированном посредством продувки N_2 отдельно) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,7 г, 1 ммоль) и реакцию смесь нагревали до $70^\circ C$. При данной температуре добавляли диизопропилэтиламин (18,96 мл, 109 ммоль), а затем добавляли (R)-трет-бутил-4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 23d, 5,3 г, 20 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Смесь нагревали и перемешивали при $80-85^\circ C$ в течение 16 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. После завершения реакции реакцию смесь разводили этилацетатом (200 мл). Реакционную смесь промывали водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный таким образом, применяли без очистки для следующей реакции (выход 3,1 г, 41%).

MS: масса/заряд=398 (M+1).

Стадия 2. (R)-трет-бутил-4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 34b)

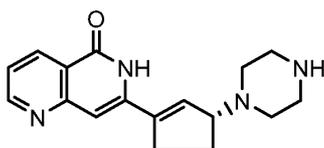


В стальном автоклаве раствор (R)-трет-бутил-4-(3-(5-оксо-5H-пирано[4,3-b]пиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 34a, 3,0 г, 7,55 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и аммиаке (32 мл, 150 ммоль, 7M раствор в метаноле) перемешивали при $25^\circ C$ в течение 5 мин и реакцию продолжали при $80-85^\circ C$ в течение 24 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. После завершения реакцию массу дистиллировали под вакуумом до сухого состояния. Неочищенный продукт, полученный таким образом, очищали посредством хроматографии с использованием метанола в дихлорметане. Необходимое соединение выделяли в 3-4% метаноле в дихлорметане. Объединенные фракции концентрировали с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (1,5 г, выход 50%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,44 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,90 (dd, $J=4,5$, 1,5 Гц, 1H), 8,47 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=8,0$, 4,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 4H), 2,77 - 2,60 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 4H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

MS: масса/заряд=397 (M+1).

Стадия 3. (R)-7-(3-(пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 34c)

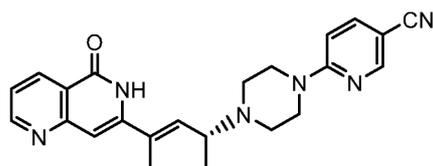


К раствору трет-бутил-(R)-4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 34b, 1,3 г, 5,17 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (12,91 мл, 51,7 ммоль, 4M раствор в 1,4-диоксане) при $0-5^\circ C$. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением твердого продукта, который совместно выпаривали с диэтиловым эфиром (50 мл), а затем с толуолом (50 мл) с получением хлористоводородной соли. Полученную в результате соль нейтрализовали раствором аммиака (30 мл, 7M в метаноле) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с использованием метанола-дихлорметана. Необходимое соединение элюировали в 5-7% метаноле в дихлорметане. Объединенные фракции концентрировали с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0,65 г, 67%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,49 (brs-обмениваемый с D_2O , 1H), 8,90 (dd, $J=4,5$, 1,8 Гц, 1H), 8,47 (dd, $J=8,1$, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=8,0$, 4,6 Гц, 2H), 6,87 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,05 (d, $J=5,6$ Гц, 4H), 2,80 - 2,59 (m, 6H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H).

MS: масса/заряд=297 (M+1).

Стадия 4. (R)-6-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (соединение 34)

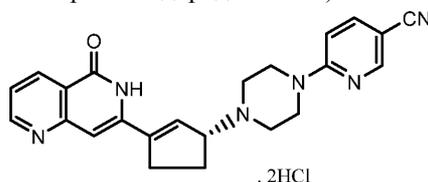


К раствору (R)-7-(3-(пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-она (соединение 34с, 100 мг, 0,337 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли карбонат калия (280 мг, 2,025 ммоль) и 6-фторникотинитрил (53,6 мг, 0,439 ммоль) при 27°C. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали на лед; твердое вещество, отделенное таким образом, фильтровали, промывали водой (50 мл) и эфиром (20 мл). Твердое вещество растворяли в метаноле (2 мл) и осаждали диэтиловым эфиром (20 мл). Его фильтровали и высушивали с получением титульного соединения (40 мг, 0,100 ммоль, выход 29,8%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,45 (brs, обмениваемый с D₂O, 1H), 8,90 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,47 (d, J=10,4 Гц, 2H), 7,85 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,48 (t, J=6,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J=9,9 Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,78 - 3,58 (m, 4H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 4H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H).

MS: масса/заряд=399 (M+1).

Стадия 5. (R)-6-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (соединение 34-хлористоводородная соль)



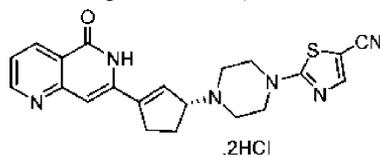
К раствору (R)-6-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрила (соединение 34, 40 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и метаноле (5 мл) хлористоводородную кислоту в диоксане (0,5 мл, 1 ммоль, 3M раствор в диоксане) добавляли при той же температуре небольшими порциями в течение периода 2 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 55-60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили диэтиловым эфиром (10 мл), и продукт собирали посредством фильтрации. Твердое соединение промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении при 40°C с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (40 мг, выход 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,73 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,59 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,00 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,58 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,0, 4,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J=18,1 Гц, 2H), 4,72 - 4,58 (m, 3H), 3,58 (t, J=12,1 Гц, 2H), 3,48 (t, J=13,2 Гц, 2H), 3,19 - 3,02 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 2H).

MS: масса/заряд=399,1 (M+1).

Следующее соединение получали с применением процедуры, описанной выше в примере 11, с соответствующими изменениями реагентов и условий реакции.

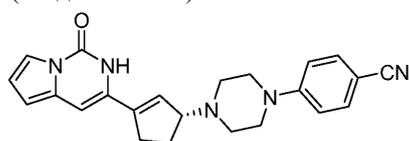
(R)-2-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбонитрил (соединение 35-хлористоводородная соль)



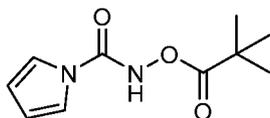
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,65 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,99 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,59 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 (dd, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 3,71 (t, J=12,6 Гц, 2H), 3,59 (t, J=12,6 Гц, 2H), 3,32 - 3,13 (m, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 2H).

MS: масса/заряд=405,3 (M+1).

Пример 12. Синтез (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-с]пиримидин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 54)



Стадия 1. N-(Пивалоилокси)-1H-пиррол-1-карбоксамид (соединение 54a)

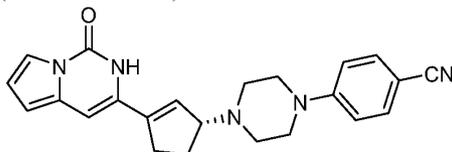


К перемешанному раствору оксалилхлорида (0,945 мл, 10,80 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли диметилформамид (0,070 мл, 0,90 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и 1Н-пиррол-1-карбоновую кислоту (1,0 г, 9,00 ммоль) добавляли при 0°C двумя порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, охлаждающую ванну удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного хлорангидрида кислоты. В другой круглодонной колбе, содержащей перемешанный раствор карбоната натрия (1,90 г, 18,00 ммоль) в этилацетате (40 мл) и воде (20 мл), добавляли О-пивалоилгидроксиламмония трифторметансульфонат (2,396 г, 9,00 ммоль) при 0°C, а затем добавляли хлорангидрид кислоты в этилацетате (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC, и к нему добавляли этилацетат (60 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (20-25% этилацетат в гексане) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (0,30 г, 16%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,26 (m, 2H), 6,29-6,33 (m, 2H), 4,82 (bs-обмен с D₂O, 1H), 1,37 (s, 9H).

MS: масса/заряд 233 (M+23).

Стадия 2. (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-с]пиримидин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 54)

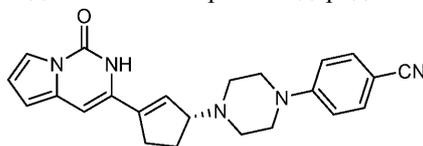


К перемешанному раствору N-(пивалоилокси)-1Н-пиррол-1-карбоксамид (соединение 54а, 0,1 г, 0,476 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли ацетат цезия (0,091 г, 0,476 ммоль), бис[(пентаметилциклопентаденил)дихлорродия] (0,029 г, 0,048 ммоль) и (R)-4-(4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 1j, 0,1 г, 0,476 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением титульного соединения (0,08 г, 44,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (bs-обмен с D₂O, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,05 (t, J=8,7 Гц, 2H), 6,95 (dd, J=9,1, 4,7 Гц, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (t, J=3,3 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 6H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

MS: масса/заряд 386 (M+1).

Стадия 3. (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-с]пиримидин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 54-хлористоводородная соль)



.HCl

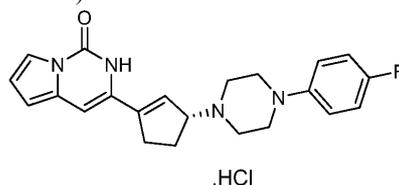
К раствору (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-с]пиримидин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 54, 0,06 г, 0,159 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (0,159 мл 4М раствора в диоксане, 0,634 ммоль,) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Реакционную смесь разводили диэтиловым эфиром (10 мл) и фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное в результате твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением титульного соединения (0,052 г, выход 87%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,16 (brs-обмен с D₂O, 1H), 10,89 (s, D₂O-обмениваемый, 1H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,69 (t, J=3,3 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,92-2,69 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H).

MS: масса/заряд 386,2 (M+1).

Следующее соединение получали с использованием способа, аналогичного примеру 12, посредством соответствующего изменения при необходимости реагентов/промежуточных соединений и условий реакции.

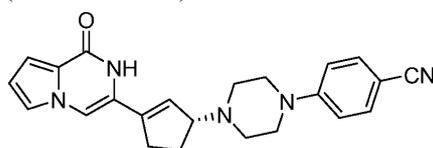
(R)-3-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)пирроло[1,2-с]пиримидин-1(2H)-он (соединение 55-хлористоводородная соль)



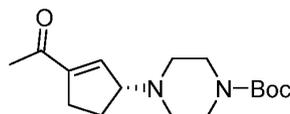
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,23 (brs-обмен с D_2O , 1H), 10,92 (bs-обмен с D_2O , 1H), 7,58 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,20 - 7,00 (m, 4H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,63-6,61 (s, 1H), 6,49 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,57- 3,47 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,89-2,71 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H).

MS: масса/заряд 379,1 (M+1).

Пример 13. Синтез (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 56)



Стадия 1. трет-Бутил-(R)-4-(3-ацетилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 56a)

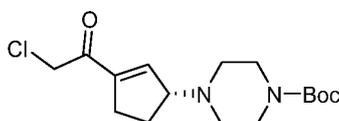


Раствор метиллития (40 мл 5% раствор в тетрагидрофуране, 90,0 ммоль) добавляли к охлажденному метил-трет-бутиловому эфиру (200 мл) при 0°C. Раствор трет-бутил-(R)-4-(3-цианоциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 23b', 10 г, 36,1 ммоль) в метил-трет-бутиловом эфире (70 мл) по каплям добавляли к реакционной смеси при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), разводили метил-трет-бутиловым эфиром (200 мл) и промывали водой (50 мл). Отделенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 50% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (5,0 г, 47,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,71-6,69 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 4H), 2,68 -2,42 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

MS: масса/заряд 295 (M+1).

Стадия 2. трет-Бутил-(R)-4-(3-(2-хлорацетил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 56b)



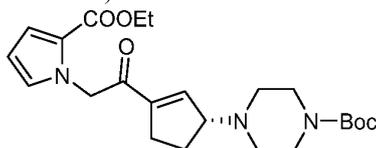
К перемешанному раствору лития диизопропиламида в тетрагидрофуране (25 мл), который получали из диизопропиламина (1,81 мл, 12,74 ммоль) и н-бутиллития (6,90 мл 1,6M в гексане, 11,04 ммоль), добавляли раствор трет-бутил-(R)-4-(3-ацетилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 56a, 2,5 г, 8,49 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) в атмосфере азота при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор N-хлорсукцинимиды (1,58 г, 11,89 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли в течение 1 мин при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой разделяли, промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 50% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (1,0 г, 35,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,81-6,80 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 3,88-4,01 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 4H),

2,55-2,44 (m, 6H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

MS: масса/заряд 329 (M+1).

Стадия 3. трет-Бутил-(R)-4-(3-(2-(2-(этоксикарбонил)-1H-пиррол-1-ил)ацетил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 56c)

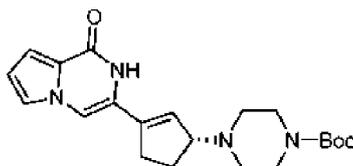


К перемешанному раствору этил-1H-пиррол-2-карбоксилата (0,931 г, 6,69 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат цезия (3,27 г, 10,04 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 15 мин. К данной суспензии добавляли трет-бутил-(R)-4-(3-(2-хлорацетил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 56b, 1,1 г, 3,35 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при 50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 75% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (0,80 г, 55,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,02 (dd, J=4,0, 1,8 Гц, 1H), 6,81-6,76 (m, 2H), 6,23 (dd, J=4,0, 1,8 Гц, 1H), 5,54 (d, J=17,4 Гц, 1H), 5,36 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 4H), 2,57 - 2,43 (m, 6H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,69 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (t, J=7,1 Гц, 3H).

MS: масса/заряд 432 (M+1).

Стадия 4. трет-Бутил-(R)-4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 56d)

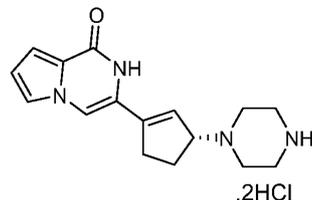


Перемешанный раствор трет-бутил-(R)-4-(3-(2-(2-(этоксикарбонил)-1H-пиррол-1-ил)ацетил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 56c, 0,8 г, 1,854 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (5 мл) нагревали при 90°C в течение 14 ч в закупоренной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ход реакции контролировали при помощи TLC, растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 6% метанола в дихлорметане с получением титульного соединения (0,55 г, 77,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,44 (brs-обмен с D₂O, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (dd, J=3,9, 1,5 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 4H), 2,43-2,39 (m, 6H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,88-1,87 (m, 1H), 1,40 (s, 9 H).

MS: масса/заряд 385 (M+1).

Стадия 5. (R)-3-(3-(пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он дигидрохлорид (соединение 56e)

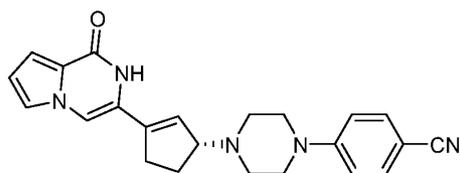


К перемешанному раствору трет-бутил-(R)-4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 56d, 0,43 г, 1,19 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли хлористоводородную кислоту (2,24 мл 4M раствора в диоксане, 8,95 ммоль).

Реакционную смесь оставляли достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое промывали гексаном с получением титульного соединения (0,38 г, 95,0%).

MS: масса/заряд 285 (M+1).

Стадия 6. (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 56)

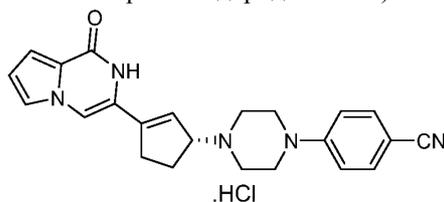


К перемешанному раствору (R)-3-(3-(пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-она дигидрохлорида (соединение 56e, 0,20 г, 0,56 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли карбонат калия (0,31 г, 2,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К данной суспензии добавляли 4-фторбензонитрил (0,088 г, 0,730 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили этилацетатом (30 мл), фильтровали через Celite® и фильтрат промывали водой (2×20 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием 70-80% этилацетата в гексане с получением титльного соединения (0,07 г, 32,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,46 (brs-обмен с D₂O, 1H), 7,58 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,90 (d, J=3,9 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 4H), 2,66 - 3,52 (m, 6H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H).

MS: масса/заряд 386 (M+1).

Стадия 7. (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 56-хлористоводородная соль)

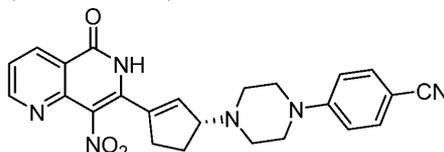


К перемешанному раствору (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 56, 0,06 г, 0,156 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (0,311 мл 4,0М в диоксане, 1,245 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили эфиром (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, твердое вещество фильтровали и тщательно высушивали под вакуумом с получением титльного соединения (0,052 г, 79,0%).

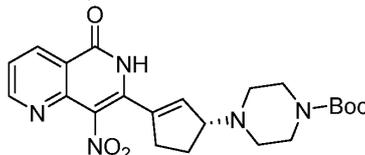
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,21 (bs-обмен с D₂O, 1H), 10,55 (bs-обмен с D₂O, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,94 (d, J=3,9 Гц, 1H), 6,62-6,56 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,62 - 3,46 (m, 2H), 3,42 - 3,24 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H).

MS: масса/заряд 386 (M+1).

Пример 14. Синтез (R)-4-(4-(3-(8-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 8)



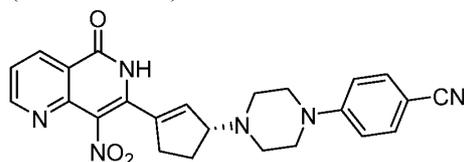
Стадия 1. трет-Бутил-(R)-4-(3-(8-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 8a)



К раствору (R)-трет-бутил-4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 34b, 250 мг, 0,631 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл) добавляли азотную кислоту (0,028 мл, 0,631 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь разводили ледяной водой (10 мл) и подщелачивали с помощью 2н. гидроксида натрия (10 мл). К полученному в результате раствору добавляли ВОС-ангидрид (1 мл) и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разводили

дихлорметаном (50 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель в органическом слое выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт переносили далее без очистки (0,250 г, выход 90%).

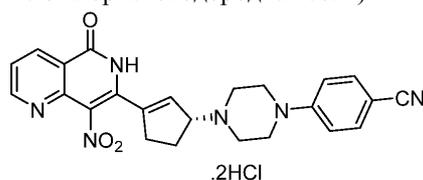
Стадия 2. (R)-4-(4-(3-(8-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 8)



К раствору (R)-трет-бутил-4-(3-(8-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 8а, 250 мг, 0,566 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. После завершения реакции растворитель удаляли посредством дистилляции и продукт высушивали под вакуумом. К данному неочищенному материалу добавляли диметилсульфоксид (5 мл), а затем добавляли 4-фторбензонитрил (274 мг, 2,265 ммоль) и карбонат калия (391 мг, 2,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 15 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и осажденный твердый материал фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (25 мл) и высушивали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением титульного соединения (50 мг, 0,113 ммоль, выход 20%).

MS: масса/заряд 443 (M+1).

Стадия 3. (R)-4-(4-(3-(8-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 8 хлористоводородная соль)

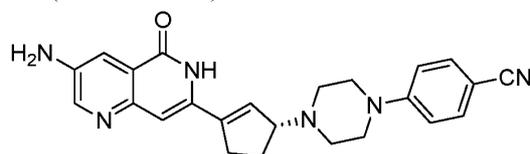


К раствору (R)-4-(4-(3-(8-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 8, 20 мг, 0,045 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и метаноле (10 мл) добавляли раствор HCl в метаноле (4M, 0,045 мл, 0,181 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель отгоняли под вакуумом до сухого состояния. Продукт промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Остаток высушивали под вакуумом с получением титульного соединения (15 мг, 0,034 ммоль, выход 75%).

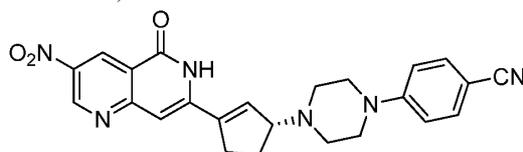
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 11,38 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,61 (m, 3H), 7,16 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,16 (d, J=12,9 Гц, 2H), 3,43 - 3,09 (m, 6H), 2,94 - 2,64 (m, 2H), 2,43 - 2,30 (m, 2H).

MS: масса/заряд 443 (M+1).

Пример 15. Синтез (R)-4-(4-(3-(3-амино-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 7)



Стадия 1. (R)-4-(4-(3-(3-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 7а)



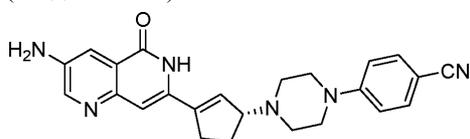
Раствор (R)-4-(4-(3-этинилциклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 1j, полученное в соответствии с процедурой, приведенной в примере 6, 0,70 г, 2,52 ммоль) и 2-бром-5-нитроникотиновой кислоты (0,81 г, 3,28 ммоль) в безводном ацетонитриле добавляли к смеси бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (0,177 г, 0,252 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,95 г, 15,14

ммоль) в ацетонитриле (70 мл) при 60-65°C в атмосфере азота и реакционную смесь нагревали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили водой (5 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл), объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (0,750 г), который растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). К данному неочищенному продукту в тетрагидрофуране добавляли аммиак (11,28 мл, 79 ммоль, 7н. раствор в метаноле) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч в закупоренной пробирке. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 3% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением титального соединения (0,150 г, 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,96 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 9,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,10 - 8,97 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,92 - 3,83 (s, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 4H), 2,76 - 2,54 (m, 6H), 2,12-1,79 (m, 2H).

MS: масса/заряд 443,2 (M+1).

Стадия 2. (R)-4-(4-(3-(3-амино-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 7)

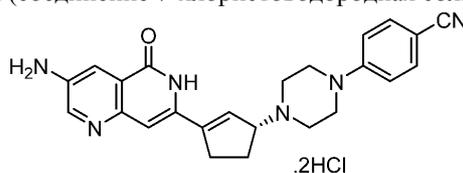


К раствору (R)-4-(4-(3-(3-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 7a, 60 мг, 0,1355 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) и этаноле (5 мл) добавляли порошок железа (30,0 мг, 0,542 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь нагревали при 80-85°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Ход реакции контролировали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в гидроксиде аммония (30%). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 4% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением титального соединения (0,025 г, 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,35 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,86 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 3,92 - 3,83 (s, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 4H), 2,76 - 2,54 (m, 6H), 2,12 - 1,79 (m, 2H).

MS: масса/заряд 413,3 (M+1).

Стадия 3. (R)-4-(4-(3-(3-амино-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 7-хлористоводородная соль).



Прозрачный раствор (R)-4-(4-(3-(3-амино-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрила (соединение 7, 25 мг, 0,061 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и метаноле (5 мл) подогрели и перемешивали при 55-60°C и раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (0,13 мл, 0,364 ммоль, 3M раствор в диоксане) добавляли при той же температуре небольшими порциями в течение периода 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 55-60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили диэтиловым эфиром (10 мл) и полученный продукт собирали посредством фильтрации. Твердое соединение промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали при пониженном давлении в течение 3 ч при 40°C с получением титального соединения (0,015 г, выход 55%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,59 (brs-обмениваемый с D₂O, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,14 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 3H), 2,94 - 2,72 (m, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 3H).

MS: масса/заряд 413,3 (M+1).

Пример 16. Биохимический анализ PARP1.

Анализ осуществляли с использованием набора BPS Bioscience. 96-луночный планшет-полоску покрывали 50 мкл гистоновой смеси и инкубировали при 4°C в течение ночи. На следующий день лунки блокировали посредством добавления 100 мкл блокирующего буфера. Планшет промывали и 25 мкл со-

ответствующей концентрации PARP1 (25-75 нг/лунка) добавляли во все тестовые лунки и лунки с положительным контролем. В лунках с отрицательным контролем фермент заменяли 25 мкл воды. 5 мкл каждого анализируемого буфера 10X PARP и активированную ДНК добавляли во все лунки (тестовые лунки, лунки с положительным и отрицательным контролем). Получали 10X концентрацию тестовых соединений и 5 мкл тестовых соединений добавляли в соответствующие лунки. Получали реакционный объем до 45 мкл посредством добавления воды во все лунки. 5 мкл анализируемой смеси 10X PARP, содержащей биотинилированный NAD⁺, добавляли в каждую лунку и планшет инкубировали при температуре окружающей среды (25°C) в течение 60 мин. После промывания планшет 50 мкл стрептавидина-HRP добавляли в каждую лунку, планшет инкубировали при RT в течение 30 мин. Планшет промывали и люминесценцию считывали в считывающем устройстве PHERASstar после добавления 100 мкл хемиллюминесцентного субстрата.

Ингибирование PARP рассчитывали с использованием следующей формулы:

% ингибирования PARP = 100 - [(RLU обработанный тестовым соединением образец -

RLU отрицательный контроль)/(RLU положительный контроль - RLU отрицательный контроль) × 100]

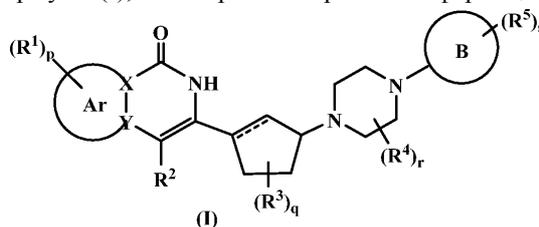
Значения IC₅₀ рассчитывали путем изображения на графике зависимости % ингибирования относительно соответствующих концентраций тестируемых соединений с применением GraphPad Prism 5.

Ингибирование PARP IC₅₀ соединений по настоящему изобретению представлено в таблице ниже; соединения с IC₅₀ от 0,5 до 5 нМ группируют в группу А, и соединения с IC₅₀ от 5,1 до 50 нМ группируют в группу В.

Группа	№№ соединений
А	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55 и 56.
В	4, 12, 13, 15, 16, 27, 33, 41, 45 и 51.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль



где ----- представляет собой либо одинарную, либо двойную связь;

X и Y независимо представляют собой углерод или азот;

кольцо Ag выбрано из

а) 6-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 атома азота, при этом X и Y представляют собой углерод; и

б) 5-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, где X и Y не являются азотом одновременно;

R¹, в каждом случае независимо, выбран из галогена, (C₁-C₃)алкила и -NH₂;

R² выбран из водорода, нитро и (C₁-C₃)алкила;

R³, в каждом случае независимо, выбран из галогена и (C₁-C₃)алкила, или два R³ при том же атоме углерода образуют оксо (=O), или две группы R³ вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл;

R⁴, в каждом случае независимо, выбран из (C₁-C₃)алкила, или два R⁴ при том же атоме углерода образуют оксо (=O), или две группы R⁴ вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота;

кольцо B выбрано из (C₆-C₁₀)арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из S, O и N;

R⁵, в каждом случае независимо, выбран из галогена, циано, пергалоген(C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкила, C(=O)R^{1a}, -C(=O)OR^{1b}, -C(=O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1d}R^{1e} и -OR^{1f};

R^{1a} представляет собой (C₁-C₃)алкил;

каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из водорода и (C₁-C₃)алкила;

каждый из R^{1d} и R^{1e} независимо выбран из водорода и (C₁-C₃)алкила;

R^{1f} представляет собой (C₁-C₃)алкил;

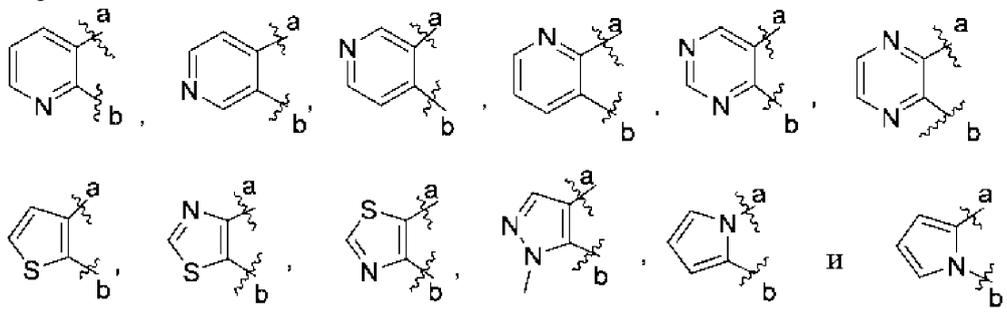
r выбран из 0 или 1;

q выбран из 0, 1, 2 и 3;

г выбран из 0, 1 и 2;

s выбран из 0, 1 и 2.

2. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где кольцо Ag представляет собой



где a и b представляют собой точки присоединения фрагментов C=O и CR₂ присоединенного дигидропиридинового кольца.

3. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где R¹, в каждом случае независимо, выбран из фтора, метила и амина.

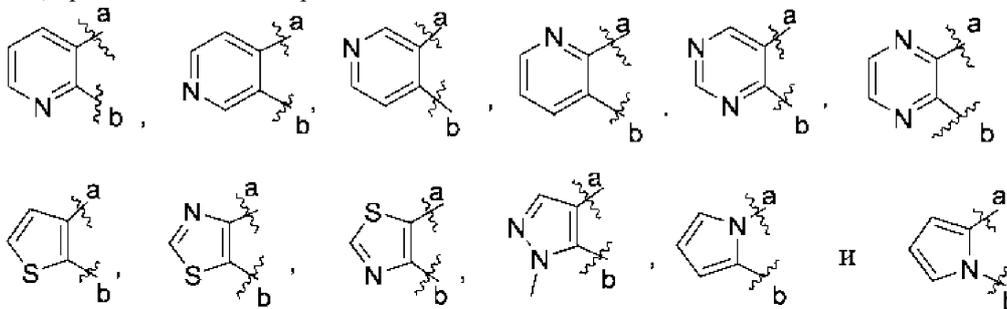
4. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R² выбран из водорода, нитро и метила.

5. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где R⁴, в каждом случае независимо, выбран из метила, или два R⁴ при том же атоме углерода образуют оксо (=O), или две группы R⁴ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан.

6. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где кольцо B выбрано из фенила, пиридинила, тиазолила, 2,3-дигидроинден-5-ила, 2,3-дигидро-1-инденон-5-ила, 1-изоиндолинон-5-ила и 2,3-дигидро-1-изобензофуранон-5-ила.

7. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, где R⁵, в каждом случае независимо, выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, -C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂, -NHCH₃ и -OCH₃.

8. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-7, при этом кольцо Ag представляет собой



где a и b представляют собой точки присоединения фрагментов C=O и CR₂ присоединенного дигидропиридинового кольца;

R¹, в каждом случае независимо, выбран из галогена, (C₁-C₃)алкила и -NH₂;

R² выбран из водорода, нитро и (C₁-C₃)алкила;

R⁴, в каждом случае независимо, выбран из (C₁-C₃)алкила, или два R⁴ при том же атоме углерода образуют оксо (=O), или две группы R⁴ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота;

кольцо B выбрано из (C₆-C₁₀)арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из S, O и N;

R⁵, в каждом случае независимо, выбран из галогена, циано, пергалоген(C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкила, C(=O)R^{1a}, -C(=O)OR^{1b}, -C(=O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1d}R^{1e} и -OR^{1f}, где R^{1a} представляет собой (C₁-C₃)алкил; каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из водорода и (C₁-C₃)алкила; каждый из R^{1d} и R^{1e} независимо выбран из водорода и (C₁-C₃)алкила и R^{1f} представляет собой (C₁-C₃)алкил;

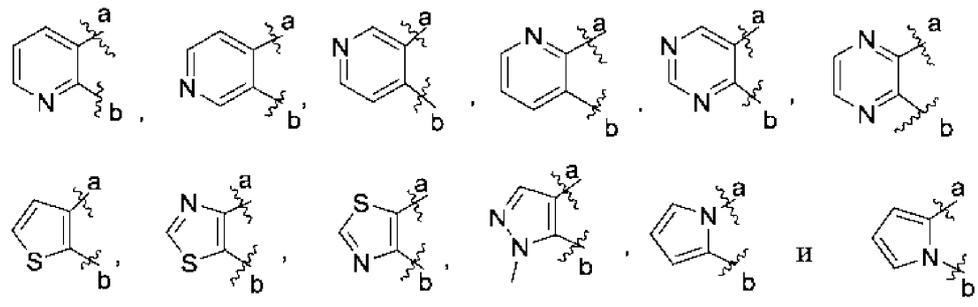
r равняется 0 или 1;

г выбран из 0, 1 и 2;

s выбран из 0, 1 и 2.

9. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому

му из пп.1-8, где кольцо Ag представляет собой



где а и b представляют собой точки присоединения фрагментов C=O и CR₂ присоединенного дигидропиридинового кольца;

R¹, в каждом случае независимо, выбран из фтора, метила и amino;

R² выбран из водорода, нитро и метила;

R⁴, в каждом случае независимо, выбран из метила, или два R⁴ при том же атоме углерода образуют оксо (=O), или две группы R⁴ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан;

кольцо B выбрано из фенила, пиридинила, тиазолила, 2,3-дигидроинден-5-ила, 2,3-дигидро-1-инденон-5-ила, 2,3-дигидро-1-изобензофуранон-5-ила и 1-изоиндолинон-5-ила;

R⁵, в каждом случае независимо, выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, -C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂, -NH(CH₃) и -OCH₃;

r равняется 0 или 1;

г выбран из 0, 1 и 2 и

s выбран из 0, 1 и 2.

10. Соединение формулы (I), его стереоизомер, рацематы или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, где соединение выбрано из следующего:

(R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 1);

(R)-4-(4-(3-(3-фтор-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 2);

(R)-7-(3-(4-(о-толил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 3);

(S)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 4);

(S)-4-(4-(3-(3-фтор-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 5);

(R)-4-(4-(3-(2-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 6);

(R)-4-(4-(3-(3-амино-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 7);

(R)-4-(4-(3-(8-нитро-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 8);

(R)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 9);

(S)-4-(4-(3-(8-метил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 10);

4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 11);

4-(4-((1R,3R/3S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопентил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 12);

(R)-4-(2-оксо-4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 13);

4-((R)-3-метил-4-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 14);

4-((R)-3-метил-4-((S/R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 15);

4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 16);

4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензонитрил (соединение 17);

(R)-N-метил-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-

- ил)бензамид (соединение 18);
 (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 19);
 этил-(R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензоат (соединение 20);
 (R)-7-(3-(4-фенилпиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 21);
 (R)-7-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 22);
 (R)-3-фтор-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 23);
 (R)-7-(3-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 24);
 (R)-7-(3-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 25);
 (R)-7-(3-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 26);
 (R)-7-(3-(4-(4-(метиламино)фенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 27);
 (R)-7-(3-(4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 28);
 (R)-7-(3-(4-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 29);
 (R)-7-(3-(4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 30);
 (R)-7-(3-(4-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 31);
 (R)-7-(3-(4-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 32);
 (R)-7-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 33);
 (R)-6-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (соединение 34);
 (R)-2-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбонитрил (соединение 35);
 (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 36);
 (R)-4-(4-(3-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 37);
 (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 38);
 (R)-7-(3-(4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (соединение 39);
 (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 40);
 (R)-4-(4-(3-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиперазин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 41);
 (R)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиаено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 42);
 (R)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 43);
 (R)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 44);
 (S)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиаено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 45);
 (S)-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 46);
 (R)-6-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 47);
 (R)-6-(3-(4-фенилпиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 48);
 (R)-N-метил-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиаено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензамид (соединение 49);

- (R)-6-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (соединение 50);
- (R)-6-(3-(4-(тиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (соединение 51);
- (R)-3-фтор-4-(4-(3-(4-оксо-4,5-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 52);
- (R)-4-(4-(3-(1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 53);
- (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-с]пиримидин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 54);
- (R)-3-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)пирроло[1,2-с]пиримидин-1(2H)-он (соединение 55) и
- (R)-4-(4-(3-(1-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-3-ил)циклопент-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил (соединение 56).

11. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, опосредованных активностью PARP, содержащая соединение по любому из пп.1-10, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Способ лечения или предупреждения нарушения, чувствительного к ингибированию активности PARP у млекопитающего, страдающего от него, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 или фармацевтической композиции по п.11.

13. Способ по п.12, где указанное нарушение представляет собой рак.

14. Способ по п.13, где указанный рак представляет собой рак печени, меланому, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый или хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, нейробластому, карциному молочной железы, карциному яичника, карциному легкого, опухоль Вильмса, карциному шейки матки, карциному яичка, саркому мягких тканей, первичную макроглобулинемию, карциному мочевого пузыря, хронический миелолейкоз, первичную карциному головного мозга, злокачественную меланому, мелкоклеточную карциному легкого, карциному желудка, карциному толстой кишки, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественную карциноидную карциному, злокачественную меланому, хориокарциному, грибовидный микоз, карциному головы или шеи, остеобластическую саркому, карциному поджелудочной железы, острый миелолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, нейробластому, рабдомиосаркому, саркому Капоши, урогенитальную карциному, карциному щитовидной железы, карциному пищевода, злокачественную гиперкальцемию, гиперплазию шейки матки, почечно-клеточную карциному, карциному эндометрия, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, карциному коры надпочечников, рак кожи или карциному предстательной железы.

15. Способ повышения чувствительности пациента, у которого развилась или может развиваться устойчивость к химиотерапевтическим средствам, включающий введение эффективного количества соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10.

16. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 для лечения или предупреждения нарушения, чувствительного к ингибированию активности PARP у млекопитающего, страдающего от него.

17. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 для усиления эффективности химиотерапевтического режима для пациента, проходящего химиотерапевтическое лечение.

18. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 для повышения чувствительности пациента, у которого развилась или может развиваться устойчивость к химиотерапевтическим средствам.

