

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491319 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.17(22) Дата подачи заявки
2022.11.18(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР PARP1 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111375066.5; 202111522026.9;
202210026917.3; 202211196794.4
(32) 2021.11.19; 2021.12.14; 2022.01.14;
2022.09.30

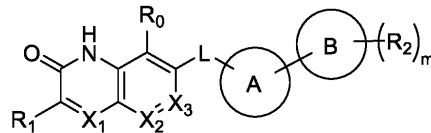
(33) CN

(86) PCT/CN2022/132782

(87) WO 2023/088408 2023.05.25

(71) Заявитель:
КАНГБАЙДА (СЫЧУАНЬ)
БИОТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД. (CN)(72) Изобретатель:
Чжан Цзин, Вэй Юнган, Сунь И (CN)(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Селективный ингибитор PARP1 и его применение. Предложено соединение, представленное общей формулой (I-A), и его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное соединение. Также предложены фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизомер, и применение соединения и фармацевтической композиции для получения противоопухолевых лекарственных средств.



A1

202491319

202491319

A1

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР PARP1 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к селективному ингибитору PARP1 или его стереоизомеру и его применению в медицине.

5

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

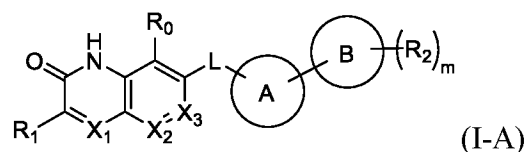
PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) представляют собой класс ферментов, которые катализируют поли-АДФ-рибозилирование различных белков. Указанный процесс играет важную роль во многих клеточных процессах, таких как восстановление поврежденных ДНК, регуляция транскрипции, а также реорганизация и ремоделирование хроматина. В настоящее время на рынке доступно множество ингибиторов PARP1/2; тем не менее, независимо от того, применяют ли их в клинической практике по отдельности или в комбинации, они все равно проявляют общие побочные эффекты в отношении крови и желудочно-кишечного тракта, что приводит к ограниченному клиническому применению. Поэтому разработка более безопасных и эффективных ингибиторов PARP остается актуальной клинической проблемой, требующей решения. Ряд исследований показал, что высокоселективные ингибиторы PARP1 обладают большей эффективностью и меньшей токсичностью по сравнению с ингибиторами PARP1/2. Таким образом, полагают, что они снизят потенциальные риски, связанные с существующими клиническими лекарственными средствами PARP, расширят спектр клинического применения и улучшат качество жизни пациентов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложен селективный ингибитор PARP1 или его стереоизомер и его фармацевтическая композиция, а также его применение в медицине, где соединение, представленное в настоящем описании, обладает высокой селективностью и значительной ингибирующей активностью в отношении PARP1 и, таким образом, проявляет лучшую эффективность и меньшую токсичность. Кроме того, в ходе исследований заявитель обнаружил, что указанные соединения могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Следовательно, описанное в настоящем документе соединение или его стереоизомер и его фармацевтическую композицию также можно применять для лечения опухолей головного мозга.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено

соединение, представленное общей формулой (I-A), или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное соединение:



где:

5 R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или C_{3-8} гетероциклоалкила, где C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R_0 выбран из H, галогена или C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

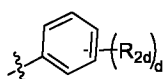
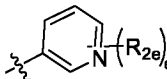
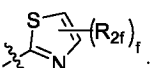
10 каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбран из N или CR_X , и по меньшей мере один из X_1 , X_2 и X_3 выбран из N;

R_X выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-8} циклоалкила;

L выбран из CH_2 ;

15 A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, выбранный из 4-12-членного моноциклического кольца, 5-12-членного спирокольца, 4-12-членного конденсированного кольца или 4-12-членного мостикового кольца, где 4-12-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

структурный фрагмент  выбран из  ,  ,

20  ,  или  ;

R_{2b} могут являться одинаковыми или различными;

R_{2c} могут являться одинаковыми или различными;

R_{2d} могут являться одинаковыми или различными;

R_{2e} могут являться одинаковыми или различными;

25 R_{2f} могут являться одинаковыми или различными;

каждый из R_{2b} , R_{2c} и R_{2f} независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} , C_{1-6} алкила или 4-12-членного гетероцикла, где C_{1-6} алкил и 4-12-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH и C_{1-3} алкила, и 4-12-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов,
30 выбранных из N, O или S;

каждый из R_{2d} и R_{2e} независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или OH;

R_{2a} выбран из H, C_{1-6} алкила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила или $(CH_2)_nC_{3-8}$ гетероциклоалкила, где C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

каждый из Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбран из N или C, и по меньшей мере два из Z_1 , Z_2 и Z_3 выбраны из N;

10 p выбран из 0, 1, 2 или 3;

b выбран из 1, 2 или 3;

c выбран из 1, 2 или 3;

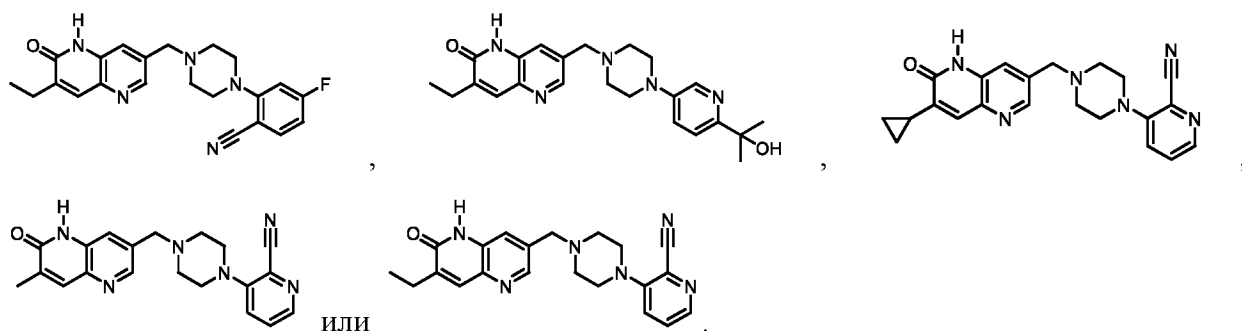
d выбран из 2 или 3;

e выбран из 1, 2 или 3;

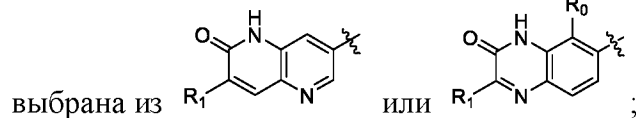
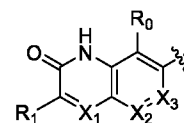
15 f выбран из 1 или 2,

при условии, что:

соединение, представленное общей формулой (I-A), не представляет собой:

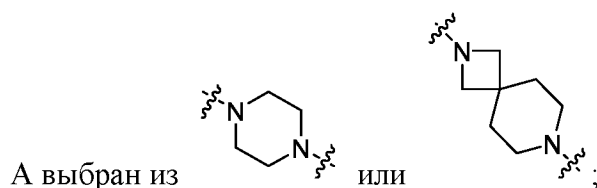


20 В предпочтительном варианте реализации структурная единица



R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{3-8} циклоалкила;

R_0 выбран из галогена;



R_{2b} могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_{2b} независимо выбран из CN, галогена, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила или 4-12-членного гетероцикла, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси и 4-12-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещены одним или

5 более заместителями, выбранными из галогена, OH и C_{1-3} алкила;

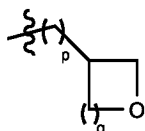
R_{2c} представляет собой CN;

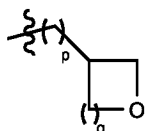
R_{2d} представляет собой CN или галоген;

R_{2f} представляет собой CN;

R_{2e} могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_{2e} независимо выбран

10 из CN, галогена, OR_{2a} и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или OH;

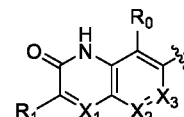


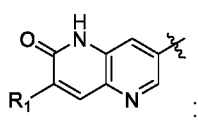
R_{2a} выбран из C_{1-3} алкила или , где C_{1-3} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

p выбран из 0 или 1;

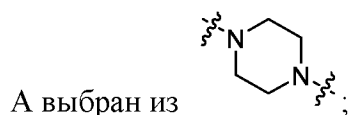
15 q выбран из 1 или 2.

В более предпочтительном варианте реализации структурная единица

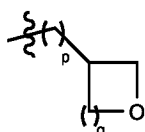


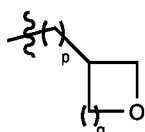
выбрана из .

R_1 выбран из C_{1-6} алкила или C_{3-8} циклоалкила;



20 R_{2e} могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_{2e} независимо выбран из CN, OR_{2a} или C_{1-3} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;



R_{2a} выбран из C_{1-3} алкила или , где C_{1-3} алкил необязательно дополнительно

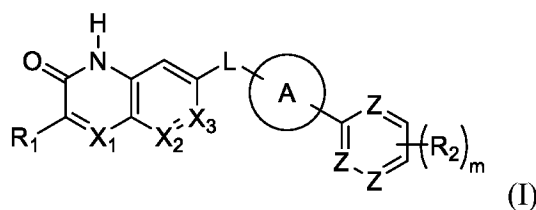
замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена.

В более предпочтительном варианте реализации R_{2b} выбран из CN, галогена, C_{1-3} алкила или 5-членного гетероцикла, где C_{1-3} алкил и 5-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_{1-3} алкила;

R_{2c} выбран из CN.

В другом предпочтительном варианте реализации R_{2b} выбран из CN.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер:



10

где:

R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или C_{3-8} гетероциклоалкила, где C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

15

каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбран из N или CR_X ;

R_X выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-8} циклоалкила;

L выбран из CH_2 ;

20

A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, выбранный из 4-12-членного моноциклического кольца, 5-12-членного спирокольца, 4-12-членного конденсированного кольца или 4-12-членного мостикового кольца, где 4-12-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R_2 могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_2 независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} или C_{1-6} алкила;

25

R_{2a} выбран из H, C_{1-6} алкила, $(CH_2)_n C_{3-8}$ циклоалкила или $(CH_2)_n C_{3-8}$ гетероциклоалкила, где C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

30

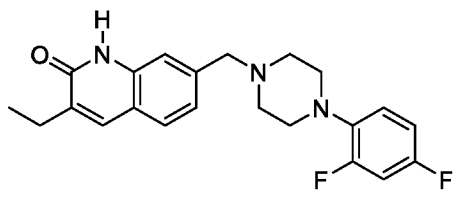
Z могут являться одинаковыми или различными, и каждый из Z независимо выбран из CH или N;

m выбран из 1, 2 или 3;

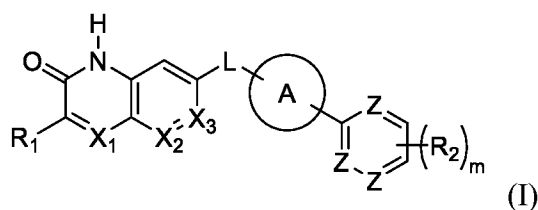
n выбран из 0, 1, 2 или 3,

при условии, что:

соединение, представленное общей формулой (I), не представляет собой



5 В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер:



где:

10 R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или C_{3-8} гетероциклоалкила, где C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбран из N или CR_X ;

R_X выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-8} циклоалкила;

15 L выбран из CH_2 ;

A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, выбранный из 4-12-членного моноциклического кольца, 5-12-членного спирокольца, 4-12-членного конденсированного кольца или 4-12-членного мостикового кольца, где 4-12-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

20 R_2 могут являться одинаковым или различным, и каждый из R_2 независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} или C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или гидроксила;

25 R_{2a} выбран из H, C_{1-6} алкила, $(CH_2)_n C_{3-8}$ циклоалкила или $(CH_2)_n C_{3-8}$ гетероциклоалкила, где C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

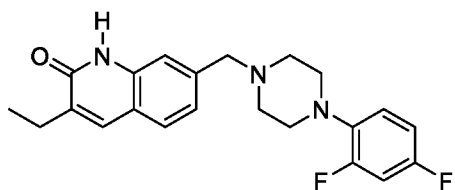
Z могут являться одинаковыми или различными, и каждый из Z независимо выбран из CH или N;

m выбран из 1, 2 или 3;

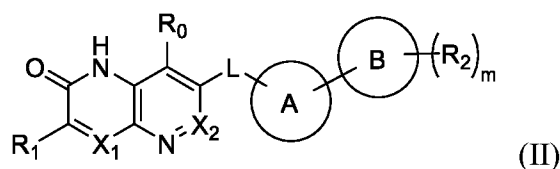
n выбран из 0, 1, 2 или 3,

при условии, что:

соединение, представленное общей формулой (I), не представляет собой



В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (II), или его стереоизомер:



где:

10 R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или C_{3-8} гетероциклоалкила, где C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R_0 выбран из H, галогена или C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или C_{1-6} алкила;

15 каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из N или CR_X ;

R_X выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-8} циклоалкила;

L выбран из CH_2 ;

20 A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, выбранный из 4-12-членного моноциклического кольца, 5-12-членного спирокольца, 4-12-членного конденсированного кольца или 4-12-членного мостикового кольца, где 4-12-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

B выбран из 6-членного арила или гетероарила, где гетероарил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N;

25 R_2 могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_2 независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} или C_{1-6} алкила;

R_{2a} выбран из H, C_{1-6} алкила, $(CH_2)_n C_{3-8}$ циклоалкила или $(CH_2)_n C_{3-8}$ гетероциклоалкила, где C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или

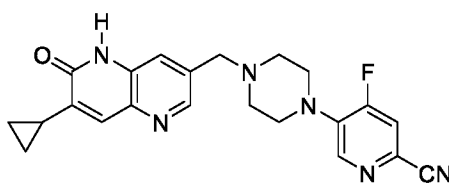
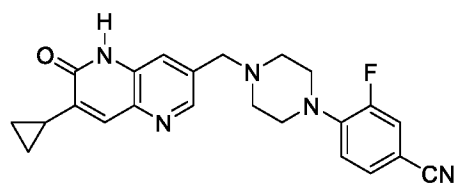
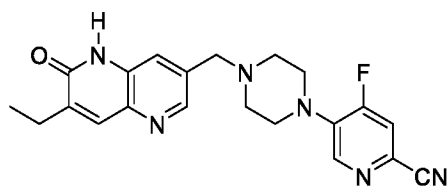
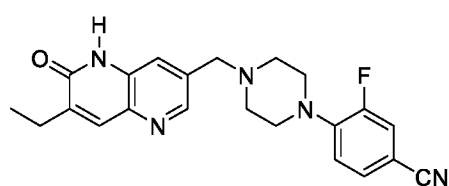
S, и C₁₋₆ алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

Z могут являться одинаковыми или различными, и каждый из Z независимо выбран из CH или N;

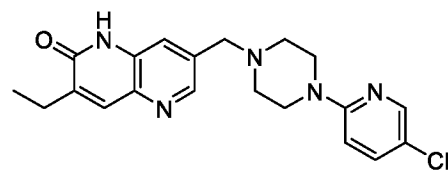
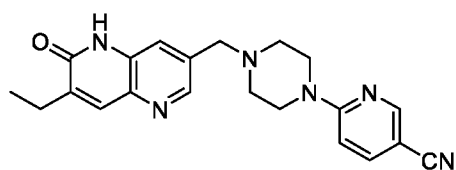
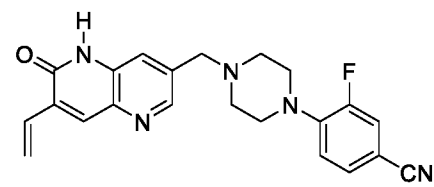
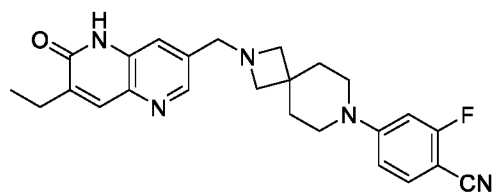
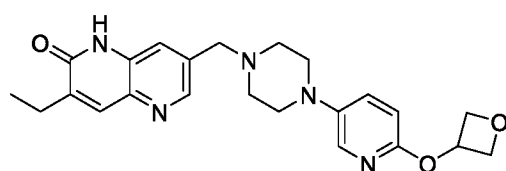
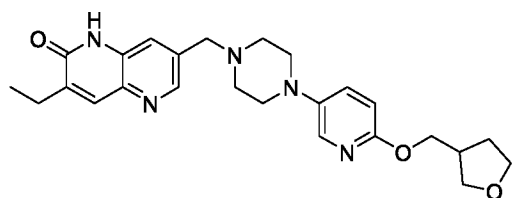
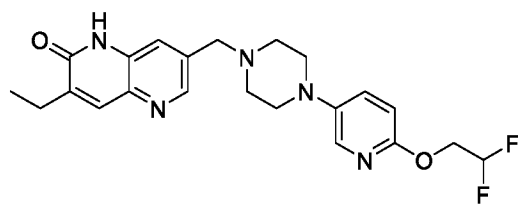
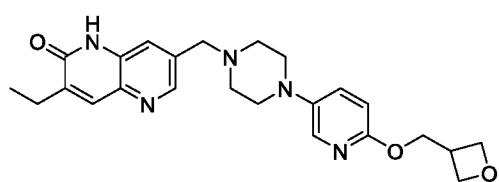
5 m выбран из 1, 2 или 3;

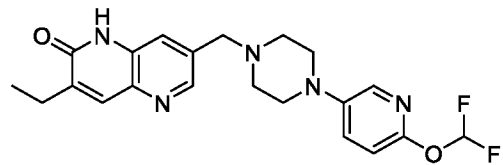
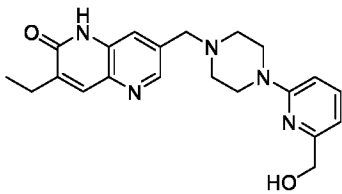
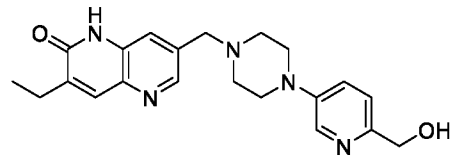
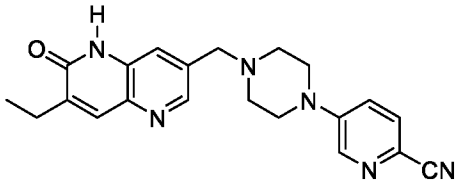
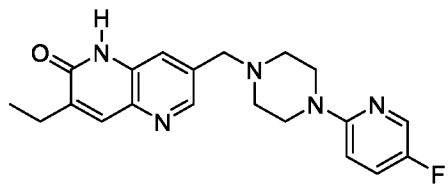
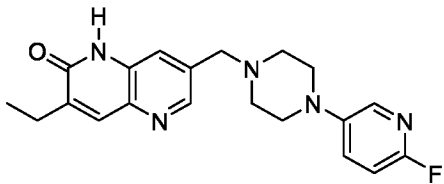
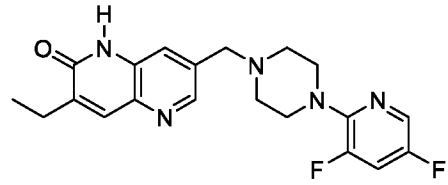
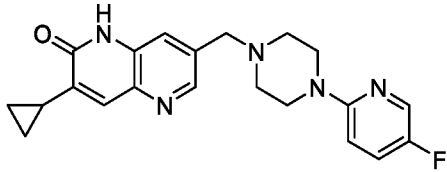
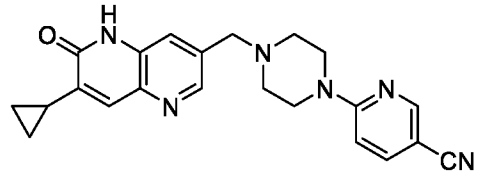
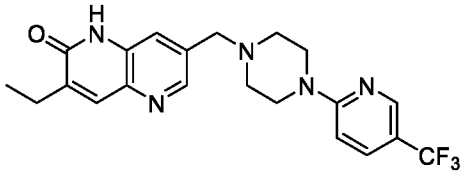
n выбран из 0, 1, 2 или 3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению выбрано из:

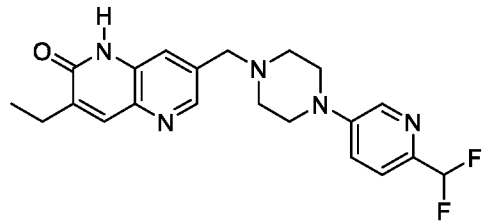
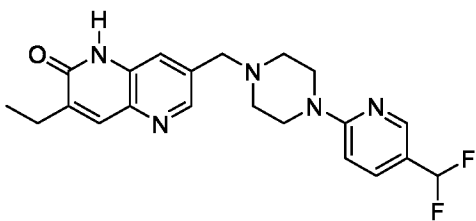
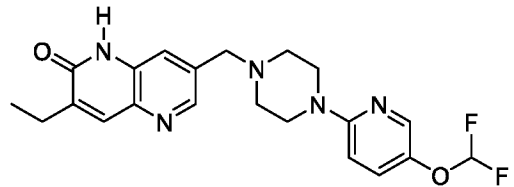
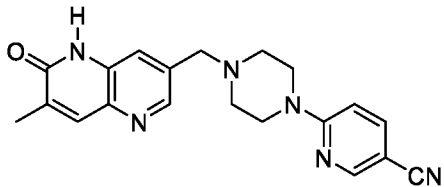
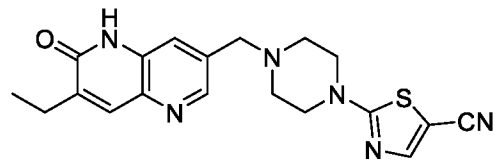
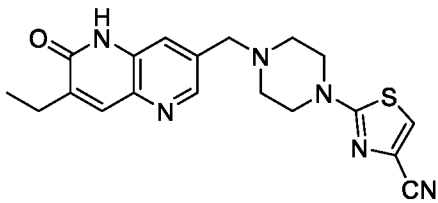


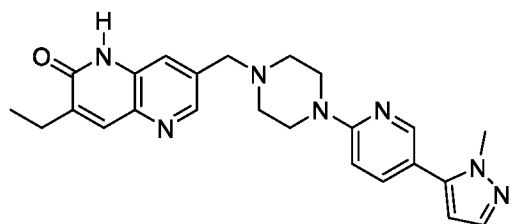
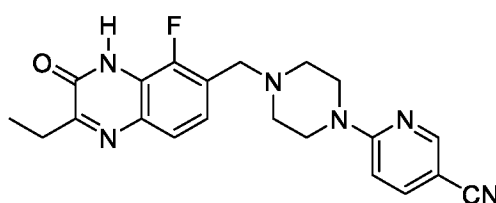
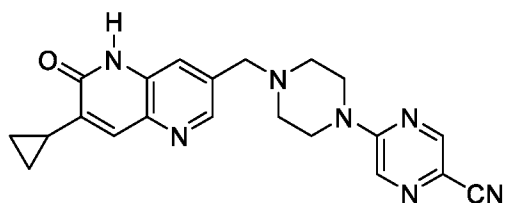
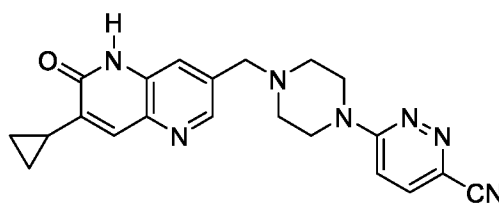
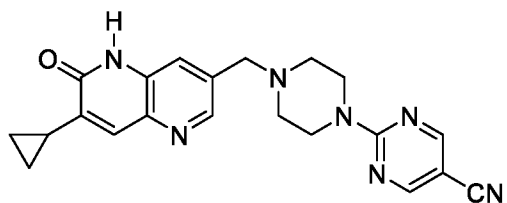
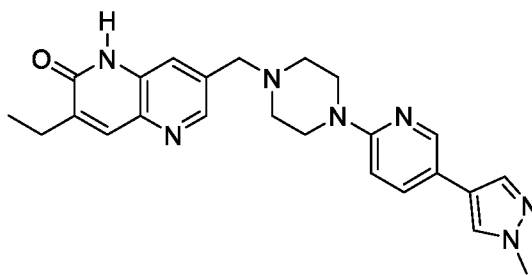
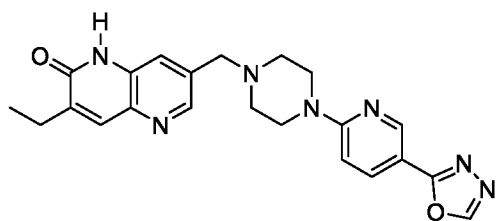
10





5





и

5 В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (1) соединение или его стереоизомер согласно настоящему изобретению;
- (2) необязательно один или более дополнительных активных ингредиентов; и
- (3) фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

10 В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение соединения или его стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения рака.

15 В другом аспекте один или более вариантов реализации настоящего изобретения относится к соединению или его стереоизомеру согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения рака.

В другом аспекте один или более вариантов реализации настоящего изобретения

относятся к способу лечения рака, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

5 Если не указано иное, термины, применяемые в настоящем описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Каждый из углерода, водорода, кислорода, серы, азота, F, Cl, Br и I, включенных в группы и соединения, описанные в настоящем документе, включает их изотопы, и углерод, водород, кислород, сера или азот, включенные в группы и соединения согласно настоящему изобретению, необязательно дополнительно заменены на один или более их
10 соответствующих изотопов, где изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород), тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{17}F и ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl , и изотопы брома
15 включают ^{79}Br и ^{81}Br .

“Алкил” относится к линейной или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно алкилу, содержащему от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно алкилу, содержащему от 1 до 4 атомов
20 углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *необутил*, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил и их различные изомеры с разветвленной цепью. Будучи замещенным, алкил необязательно может быть дополнительно замещен одним или более заместителями.

“Циклоалкил” относится к насыщенной циклической углеводородной группе, кольцо
25 которой может представлять собой 3-10-членное моноциклическое кольцо, 4-12-членную бициклическую кольцевую или 10-20-членную полициклическую кольцевую систему и предпочтительно содержит от 3 до 10 кольцевых атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 8 кольцевых атомов углерода. Неограничивающие примеры “циклоалкила” включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил,
30 циклооктил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,5-циклооктадиенил, 1,4-циклогексадиенил и циклогептатриенил и т.д. Будучи замещенным, циклоалкил необязательно может быть дополнительно замещен ни одним или более заместителями.

“Гетероциклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной
35 неароматической циклической группе, которая может представлять собой 3-8-членное

моноциклическое кольцо, 4-12-членную бициклическую кольцевую или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему, содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и предпочтительно представляет собой 3-8-членный гетероцикл. Необязательно замещенные N и S в кольце “гетероциклоалкила” могут быть окислены до различных степеней окисления; “гетероциклоалкил” может быть связан с гетероатомом или атомом углерода; и “гетероциклоалкил” может представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. Неограничивающие примеры “гетероциклоалкила” включают оксиранил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азепанил, пиперидинил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, тетрагидрофурил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазоллил, тетрагидротиазоллил, тетрагидропиранил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, азаадамантил и оксаспиро[3.3]гептанил.

“Алкенил” относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, которая содержит от 1 до 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10) двойных связей углерод-углерод и состоит из 2-20 атомов углерода, и предпочтительно алкенилу, содержащему от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода, более предпочтительно алкенилу, содержащему от 2 до 8 атомов углерода, более предпочтительно алкенилу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают винил, пропен-2-ил, бутен-2-ил, бутен-3-ил, пентен-2-ил, пентен-4-ил, гексен-2-ил, гексен-3-ил, гептен-2-ил, гептен-3-ил, гептен-4-ил, октен-3-ил, нонен-3-ил, децен-4-ил и ундецен-3-ил. Алкенил необязательно может быть дополнительно замещен одним или более заместителями.

“Алкинил” относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, которая содержит от 1 до 3 тройных связей углерод-углерод и состоит из 2-20 атомов углерода, и предпочтительно алкинилу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода, более предпочтительно алкинилу, содержащему от 2 до 8 атомов углерода, более предпочтительно алкинилу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, бутин-3-ил, 3,3-диметилбутин-2-ил, пентин-1-ил, пентин-2-ил, гексин-1-ил, 1-гептин-1-ил, гептин-3-ил, гептин-4-ил, октин-3-ил, нонин-3-ил, децин-4-ил, ундецин-3-ил и додецин-4-ил. Алкинил необязательно может быть дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, алкила, алкокси, линейного алкенила, линейного алкинила, amino, нитро, циано, меркапто, амидо, карбоциклила или гетероциклила.

“Гетероцикл” или “гетероциклил” относится к насыщенному или ненасыщенному ароматическому гетероциклу или неароматическому гетероциклу. Когда “гетероцикл” или

“гетероциклил” представляет собой ароматический гетероцикл, его определение является таким же, как определение “гетероарила”, приведенное выше. Когда “гетероцикл” или “гетероциклил” представляет собой неароматический гетероцикл, он может представлять собой 3-10-членное (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное) моноциклическое
5 кольцо, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую кольцевую или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую кольцевую систему, содержит от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из N, O или S, и предпочтительно представляет собой 3-8-членный гетероциклил. Необязательно замещенные 1-4 (например, 1, 2, 3 или 4) N и S в
10 кольце “гетероциклила” или “гетероцикла” могут быть окислены до различных степеней окисления; “гетероциклил” или “гетероцикл” может быть связан с гетероатомом или атомом углерода; и “гетероциклил” или “гетероцикл” может представлять собой конденсированное кольцо, мостиковое кольцо или спирокольцо. “Гетероциклил” или “гетероцикл” необязательно может быть дополнительно замещен одним или более
15 заместителями.

“Арил” относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу, которое может представлять собой 5-8-членное (например, 5-, 6-, 7- или 8-членное) моноциклическое кольцо, 5-12-членную (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую кольцевую или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-
20 или 15-членную) трициклическую кольцевую систему, и может представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. Неограничивающие примеры включают фенил и нафтил. Арил необязательно может быть дополнительно замещен одним или более заместителями.

“Гетероарил” относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу,
25 которое может представлять собой 3-8-членное (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное) моноциклическое кольцо и содержит от 1 до 6 (например, 1, 2, 3, 4, 5 и 6) гетероатомов, выбранных из N, O или S, и предпочтительно представляет собой 5-8-членный гетероарил. Гетероарил может быть связан с гетероатомом или атомом углерода, и гетероарил может представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. Неограничивающие примеры
30 включают пиридил, фурил, тиенил, пиранил, пирролил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил и имидазолил. Гетероарил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями.

Будучи замещенными, указанные выше “алкил”, “алкенил”, “алкинил”, “гетероцикл”, “гетероциклил”, “циклоалкил”, “гетероциклоалкил”, “арил” или “гетероарил”
35 необязательно могут быть дополнительно замещены 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10

заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, меркапто, нитро, циано, амина, C₁₋₆ алкиламино, =O, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, -NR^{q4}R^{q5}, =NR^{q6}, -C(=O)OC₁₋₆ алкила, -OC(=O)C₁₋₆ алкила, -C(=O)NR^{q4}R^{q5}, C₃₋₈ циклоалкила, C₃₋₈ гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, C₅₋₁₀ гетероарила, -C(=O)OC₆₋₁₀ арила, -OC(=O)C₆₋₁₀ арила, -OC(=O)C₅₋₁₀ гетероарила, -C(=O)OC₅₋₁₀ гетероарила, -OC(=O)C₃₋₈ гетероциклоалкила, -C(=O)OC₃₋₈ гетероциклоалкила, -OC(=O)C₃₋₈ циклоалкила, -C(=O)OC₃₋₈ циклоалкила, -NHC(=O)C₃₋₈ гетероциклоалкила, -NHC(=O)C₆₋₁₀ арила, -NHC(=O)C₅₋₁₀ гетероарила, -NHC(=O)C₃₋₈ циклоалкила, -NHC(=O)C₃₋₈ гетероциклоалкила, -NHC(=O)C₂₋₆ алкенила или -NHC(=O)C₂₋₆ алкинила, где заместитель C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₈ гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, C₅₋₁₀ гетероарил, -NHC(=O)C₆₋₁₀ арил, -NHC(=O)C₅₋₁₀ гетероарил, -NHC(=O)C₃₋₈ гетероциклоалкил или -NHC(=O)C₃₋₈ циклоалкил необязательно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, -NR^{q4}R^{q5} или =O; R^{q1} выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси или C₆₋₁₀ арила; R^{q2} и R^{q3} выбраны из H или C₁₋₆ алкила; и R^{q4} и R^{q5} выбраны из H, C₁₋₆ алкила, -NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}, -S(=O)₂NR^{q2}R^{q3}, -C(=O)R^{q1} или -C(=O)NR^{q2}R^{q3}, и C₁₋₆ алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₀ арила, C₅₋₁₀ гетероарила, C₃₋₈ циклоалкила или C₃₋₈ гетероциклоалкила; или R^{q4}, R^{q5} и атом N образуют 3-8-членный гетероцикл, где кольцо может содержать один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S.

20 “Фармацевтическая композиция” относится к смеси одного или более соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств и других химических компонентов, где “другие химические компоненты” относятся к фармацевтически приемлемым носителям, вспомогательным веществам и/или одному или более другим терапевтическим агентам.

25 “Носитель” относится к материалу, который не вызывает значительного раздражения организма и не устраняет биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

30 “Вспомогательное вещество” относится к инертному веществу, добавляемому в фармацевтическую композицию для облегчения введения соединения. Неограничивающие примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахар, крахмал, производные целлюлозы (включая микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, адгезивы и разрыхлители.

35 “Стереоизомер” относится к изомеру, образующемуся в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, включая *цис/транс*-изомеры,

энантиомеры и конформационные изомеры.

“Необязательный”, или “необязательно”, или “селективный”, или “селективно” обозначает, что события или обстоятельства, описанные далее, могут, но не обязательно, произойти, и описание включает случай, когда события или обстоятельства происходят, и
 5 случай, когда они не происходят. Например, “гетероциклил, необязательно замещенный алкилом” обозначает, что алкил может, но не обязательно, присутствовать, и описание включает случай, когда гетероциклил замещен алкилом, и случай, когда гетероциклил не замещен алкилом.

10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

Технические решения согласно настоящему изобретению подробно проиллюстрированы следующими примерами, но объем патентной охраны настоящего изобретения включает, но не ограничивается ими.

Структуру соединений определяли путем ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или
 15 (и) масс-спектрометрии (МС). Сдвиг ЯМР (δ) приведен в 10^{-6} единицах (ppm). ЯМР осуществляли при помощи приборов ядерного магнитного резонанса Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300; растворители для определения представляли собой дейтерированный диметилсульфоксид (ДМСО- d_6), дейтерированный хлороформ ($CDCl_3$) и дейтерированный метанол (CD_3OD); а внутренний стандарт представлял собой тетраметилсилан (TMS).

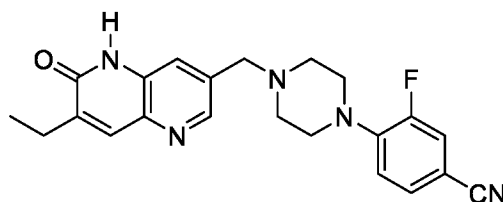
20 МС осуществляли при помощи Agilent 6120В (ИЭР) и Agilent 6120В (ХИАД).

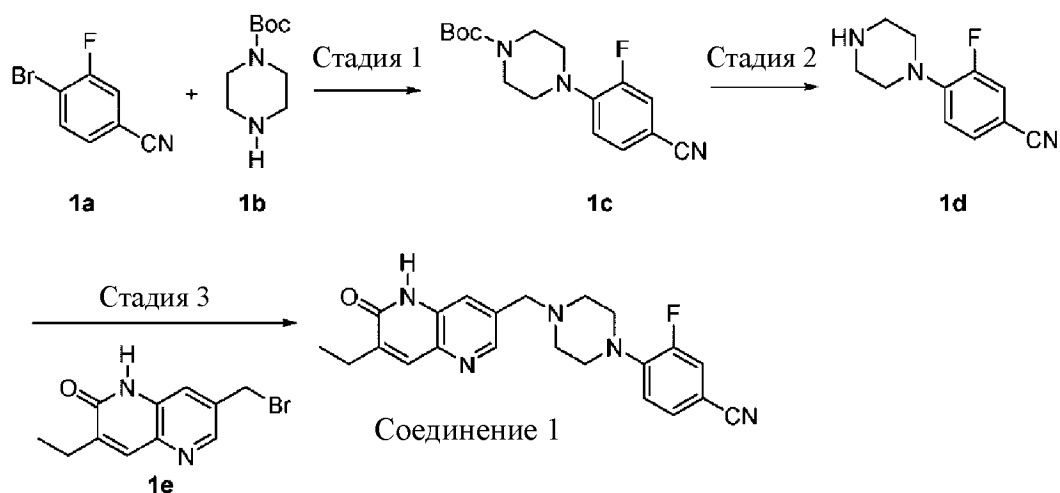
Пластины силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 применяли в качестве пластины силикагеля для тонкослойной хроматографии, и пластина силикагеля для тонкослойной хроматографии (ТСХ) имела спецификацию 0,15-0,20 мм, и спецификация, когда продукт выделяли и очищали путем тонкослойной хроматографии,
 25 составляла 0,4-0,5 мм.

Для колоночной хроматографии в качестве носителя обычно применяли силикагель Yantai Huanghai (силикагель 200-300 меш).

Пример 1

4-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-
 30 фторбензонитрил (**соединение 1**)





Стадия 1:

Трет-бутил-4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (**1c**)

5 4-Бром-3-фторбензонитрил (**1a**, 1 г, 5,00 ммоль) и *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (**1b**, 838 мг, 4,5 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл), а затем добавляли ацетат палладия (112 мг) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (311 мг, 0,5 ммоль). В реакционной колбе обеспечивали атмосферу азота, а затем проводили реакцию на масляной бане при 120°C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (20 мл) и смесь
10 экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **1c** (желтое твердое вещество, 1,4 г, выход: 92%).

ЖХ-МС $m/z = 306,15$ [M+1].

15 Стадия 2:

3-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрил (**1d**)

К соединению **1c** (1,4 г, 4,60 ммоль) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 15 мл), смесь перемешивали и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную жидкость фильтровали и собирали осадок на
20 фильтре с получением соединения **1d** (желтое твердое вещество, 880 мг, выход: 94%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 13,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 4H), 3,15-3,12 (m, 4H).

ЖХ-МС $m/z = 205,10$ [M+1].

Стадия 3:

25 4-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (**соединение 1**)

Соединение **1e** (белое твердое вещество, 5 г, выход: 76%) получали в соответствии со способом получения **промежуточного соединения 14** из патента № WO 2021013735, ЖХ-МС $m/z = 267$ [M+1].

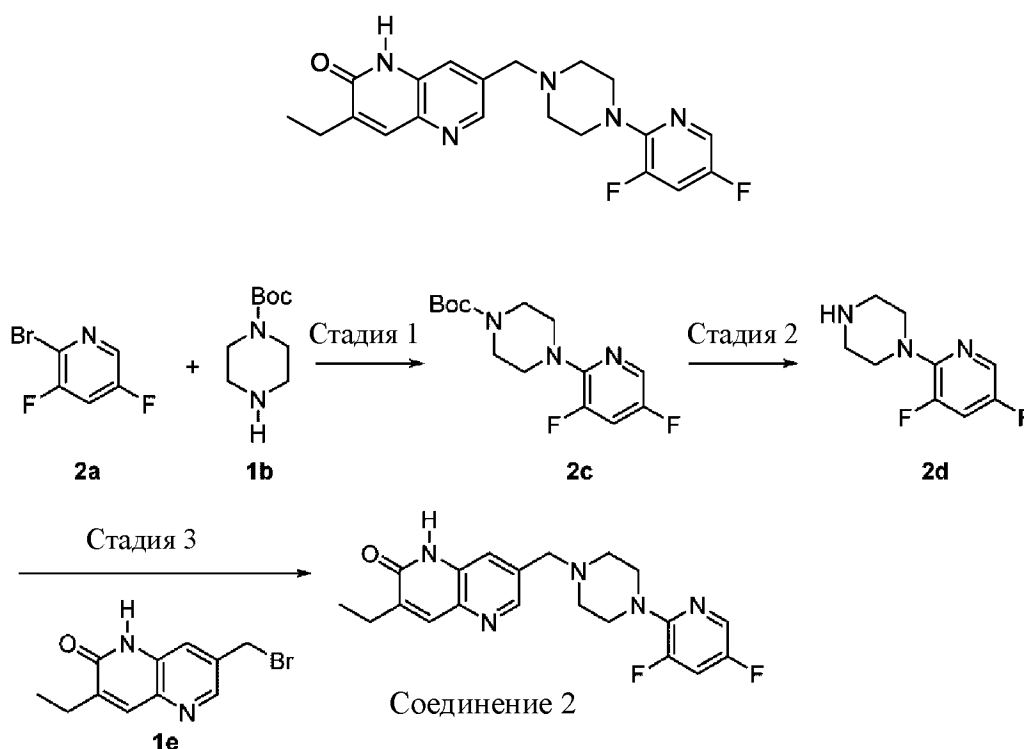
Соединение **1d** (100 мг, 0,49 ммоль) и соединение **1e** (130 мг, 0,49 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (316 мг, 2,45 ммоль). В реакционной системе обеспечивали атмосферу азота, а затем проводили реакцию на масляной бане при 70°C в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали путем колоночной хроматографии (MeOH:ДХМ = от 1:60 до 1:15) с получением **соединения 1** (белое твердое вещество, 139 мг, выход: 73%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,21-3,17 (m, 4H), 2,57-2,53 (m, 6H), 1,18 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 392,2$ [M+1].

15 Пример 2

7-((4-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 2**)



20

Стадия 1:

Трет-бутил-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**2c**)

Промежуточное соединение **2c** (желтое твердое вещество, 1,8 г, выход: 85%) получали

в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (d, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 3,45-3,43 (m, 4H), 3,26-3,23 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

ЖХ-МС $m/z = 300,10$ [M+1].

5 Стадия 2:

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)пиперазин (**2d**)

Промежуточное соединение **2d** (желтое твердое вещество, 1,1 г, выход: 92%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,46 (dr, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,88 (ddd, 1H), 3,55-3,52 (m, 4H), 3,20-3,16 (m, 4H).

ЖХ-МС $m/z = 200,10$ [M+1].

Стадия 3:

7-((4-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 2**)

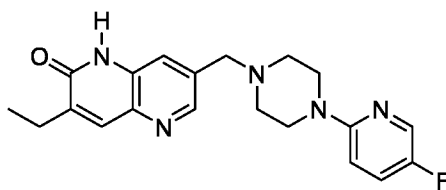
15 **Соединение 2** (белое твердое вещество, 40 мг, выход: 40%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

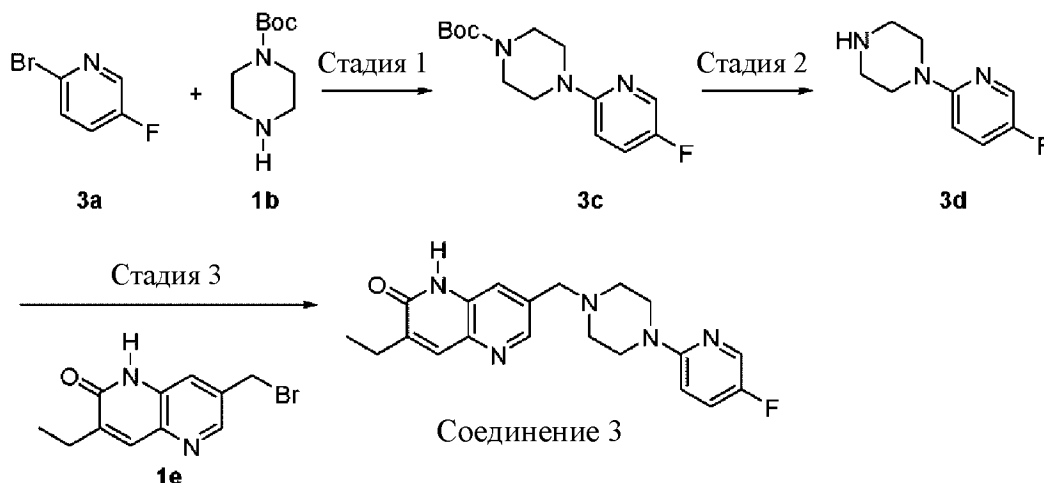
^1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,84 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 2,57-2,52 (m, 6H), 1,18 (t, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 386,20$ [M+1].

20 **Пример 3**

3-Этил-7-((4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 3**)





Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**3c**)

Промежуточное соединение **3c** (желтое твердое вещество, 2 г, выход: 90%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (d, 1H), 7,53 (ddd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,41 (s, 8H), 1,41 (s, 9H).

ЖХ-МС $m/z = 282,20$ [M+1].

Стадия 2:

1-(5-Фторпиридин-2-ил)пиперазин (**3d**)

Промежуточное соединение **3d** (желтое твердое вещество, 1,2 г, выход: 92%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,55 (dr, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,64 (td, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,21-3,01 (m, 4H).

ЖХ-МС $m/z = 182,20$ [M+1].

Стадия 3:

3-Этил-7-((4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (соединение **3**)

Соединение **3** (белое твердое вещество, 50 мг, выход: 45%) получали в соответствии со способом получения соединения **1**.

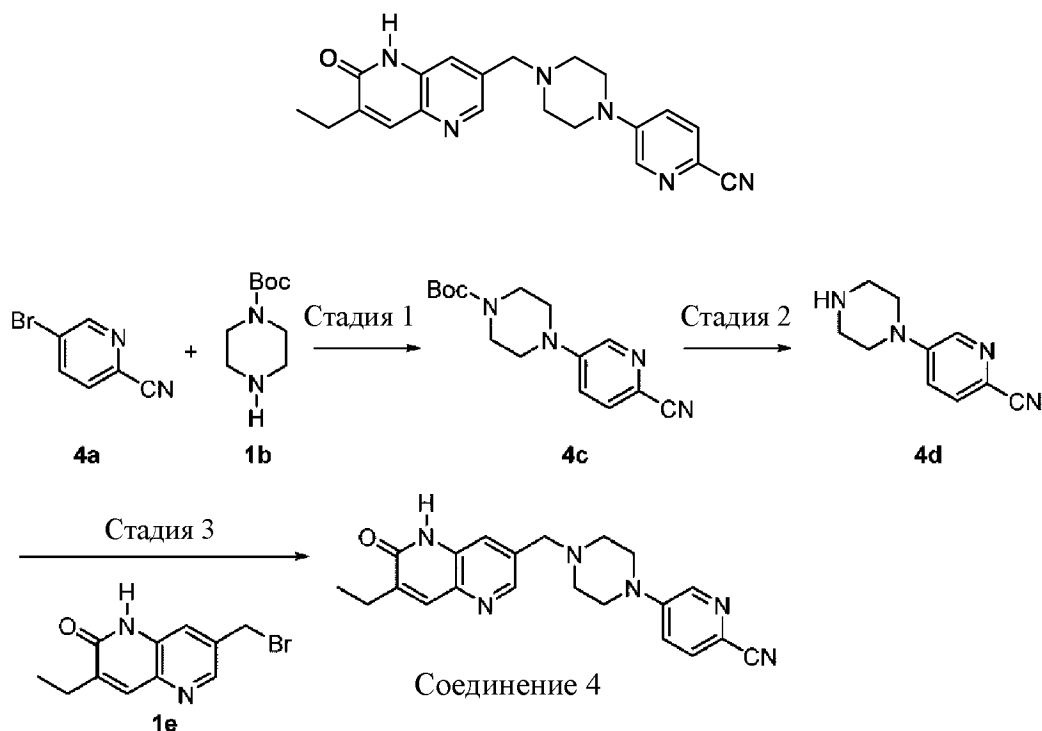
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,48-3,38 (m, 4H), 2,53 (q, 2H), 2,50-2,46 (m, 4H), 1,17 (t, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 368,20$ [M+1].

Пример 4

5-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиколинонитрил (**соединение 4**)



5 Стадия 1:

Трет-бутил-4-(6-цианопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**4c**)

Промежуточное соединение **4c** (желтое твердое вещество, 1,3 г, выход: 88%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС $m/z = 289,16$ [M+1].

10 Стадия 2:

5-(Пиперазин-1-ил)пиколинонитрил (**4d**)

Промежуточное соединение **4d** (желтое твердое вещество, 1,0 г, выход: 91%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС $m/z = 189,10$ [M+1].

15 Стадия 3:

5-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиколинонитрил (**соединение 4**)

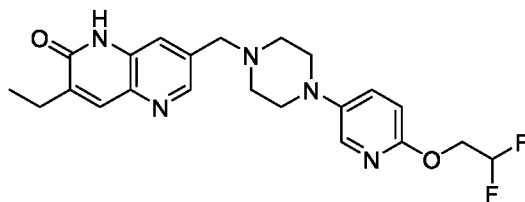
Соединение 4 (белое твердое вещество, 47 мг, выход: 51%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,43-3,40 (m, 4H), 2,58-2,51 (m, 6H), 1,18 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

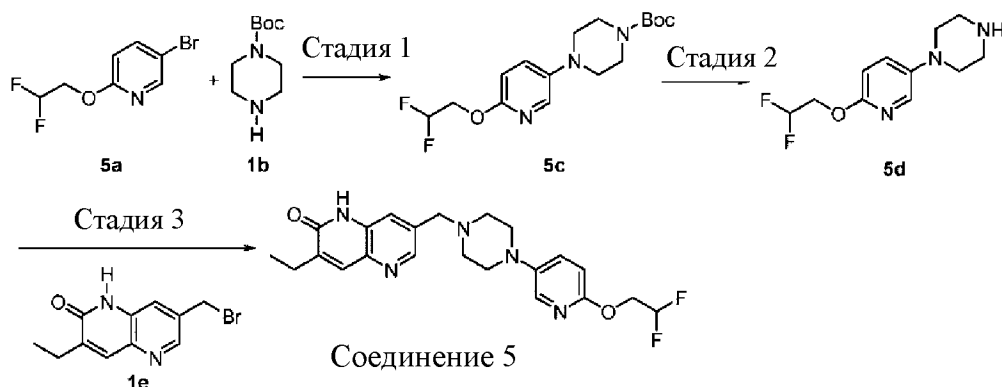
ЖХ-МС $m/z = 375,16$ [M+1].

Пример 5

7-((4-(6-(2,2-Дифторэтокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 5**)



5



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(6-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**5c**)

10 Промежуточное соединение **5c** (желтое твердое вещество, 1,4 г, выход: 84%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,35 (tt, $J = 54,9, 3,6$ Гц, 1H), 4,47 (td, $J = 15,0, 3,7$ Гц, 2H), 3,45 (t, $J = 5,1$ Гц, 4H), 3,01 (t, $J = 5,2$ Гц, 4H), 1,41 (s, 9H).

ЖХ-МС $m/z = 344,37$ [M+1].

15 Стадия 2:

1-(6-(2,2-Дифторэтокси)пиридин-3-ил)пиперазин (**5d**)

Промежуточное соединение **5d** (желтое твердое вещество, 1,2 г, выход: 93%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,51-6,22 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 3,31 (dd, $J = 6,6, 3,7$ Гц, 4H), 3,21-3,17 (m, 4H).

ЖХ-МС $m/z = 244,26$ [M+1].

Стадия 3:

25 7-((4-(6-(2,2-Дифторэтокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 5**)

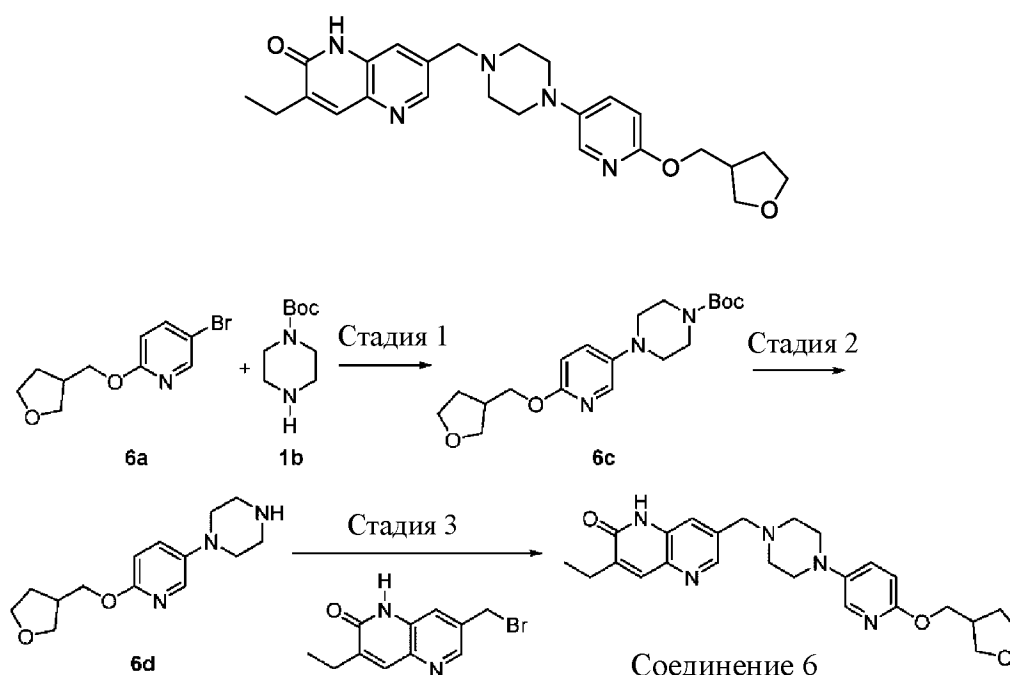
Соединение 5 (белое твердое вещество, 63 мг, выход: 64%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H),
5 6,35 (tt, $J = 55,0, 3,7$ Гц, 1H), 4,46 (td, $J = 15,0, 3,7$ Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,08 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,58-2,52 (m, 6H), 1,18 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 430,47$ [M+1].

Пример 6

3-Этил-7-((4-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-
10 ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 6**)



Стадия 1:

15 Трет-бутил-4-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**6c**)

Промежуточное соединение **6c** (желтое твердое вещество, 1,1 г, выход: 87%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Гц, 1H),
20 6,73 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,68 (dd, $J = 7,9, 6,0$ Гц, 2H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,89 (dd, $J = 6,5, 4,8$ Гц, 2H), 3,45 (t, $J = 5,0$ Гц, 4H), 3,36 (dd, $J = 7,9, 6,4$ Гц, 1H), 2,98 (t, $J = 5,1$ Гц, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

ЖХ-МС $m/z = 364,46$ [M+1].

Стадия 2:

25 1-(6-((Тетрагидрофуран-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)пиперазин (**6d**)

Промежуточное соединение **6d** (желтое твердое вещество, 904 мг, выход: 90%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,46 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,68 (dd, *J* = 7,9, 6,0 Гц, 2H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,89 (dd, *J* = 6,5, 4,8 Гц, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,0 Гц, 4H), 3,36 (dd, *J* = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 2,98 (t, *J* = 5,1 Гц, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H).

ЖХ-МС *m/z* = 264,34 [M+1].

Стадия 3:

3-Этил-7-((4-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (соединение **6**)

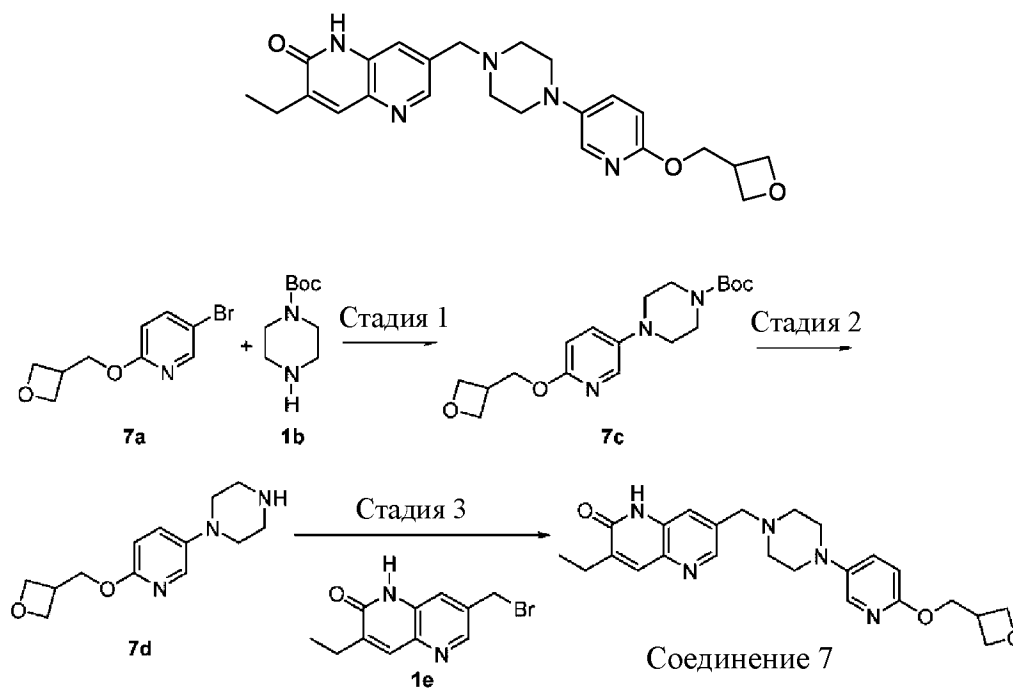
Соединение **6** (белое твердое вещество, 41 мг, выход: 59%) получали в соответствии со способом получения соединения **1**.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 6H), 3,44 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,67-2,51 (m, 4H), 1,99 (ddd, *J* = 15,3, 7,8, 4,1 Гц, 1H), 1,61 (dq, *J* = 13,3, 6,8 Гц, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

ЖХ-МС *m/z* = 450,56 [M+1].

Пример 7

3-Этил-7-((4-(6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (соединение **7**)



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**7c**)

Промежуточное соединение **7c** (желтое твердое вещество, 1,9 г, выход: 89%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,78 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Гц, 1H),
 5 6,73 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,68 (dd, *J* = 7,9, 6,0 Гц, 2H), 4,39 (dd, *J* = 6,5, 4,8 Гц, 4H), 3,45 (t, *J* =
 5,0 Гц, 4H), 3,36 (dd, *J* = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 2,98 (t, *J* = 5,1 Гц, 4H), 1,41 (s, 9H).

ЖХ-МС *m/z* = 350,43 [M+1].

Стадия 2:

1-(6-(Оксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил)пиперазин (**7d**)

10 Промежуточное соединение **7d** (желтое твердое вещество, 1,4 г, выход: 86%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС *m/z* = 250,31 [M+1].

Стадия 3:

15 3-Этил-7-((4-(6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-
 нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 7**)

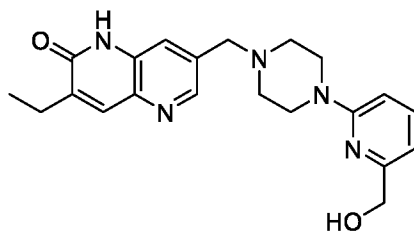
Соединение 7 (белое твердое вещество, 37 мг, выход: 63%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

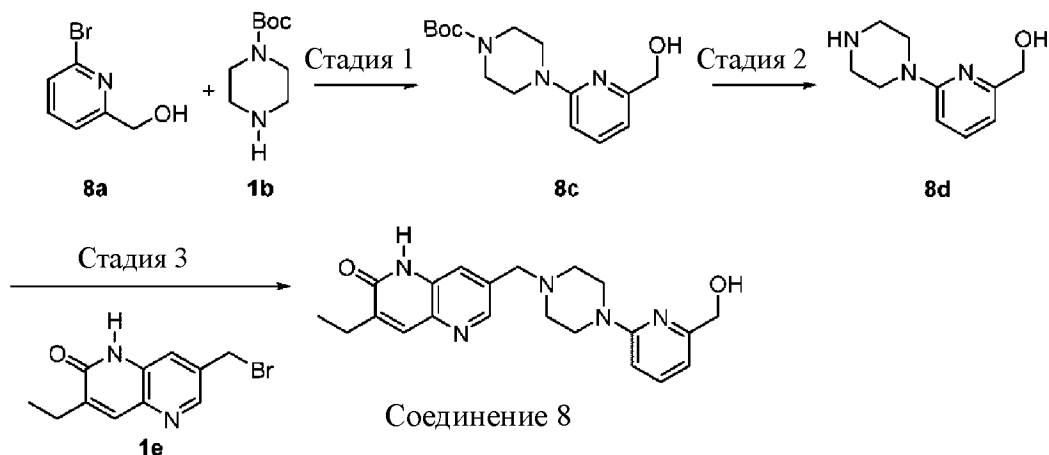
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84
 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 6,5, 4,8 Гц,
 20 4H), 3,67-3,56 (m, 6H), 3,44 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,67-2,51 (m, 4H), 1,19 (t,
J = 7,4 Гц, 3H).

ЖХ-МС *m/z* = 436,53 [M+1].

Пример 8

25 3-Этил-7-((4-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-
 нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 8**)





Стадия 1:

Трет-бутил-4-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**8c**)

Промежуточное соединение **8c** (желтое твердое вещество, 1,7 г, выход: 82%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,74 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,33 (t, 1H), 4,68 (dd, 2H), 3,45 (t, 4H), 2,98 (t, 4H), 1,41 (s, 9H).

ЖХ-МС $m/z = 294,17$ [M+1].

Стадия 2:

10 (6-(Пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метанол (**8d**)

Промежуточное соединение **8d** (желтое твердое вещество, 1,2 г, выход: 87%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС $m/z = 194,12$ [M+1].

Стадия 3:

15 3-Этил-7-((4-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 8**)

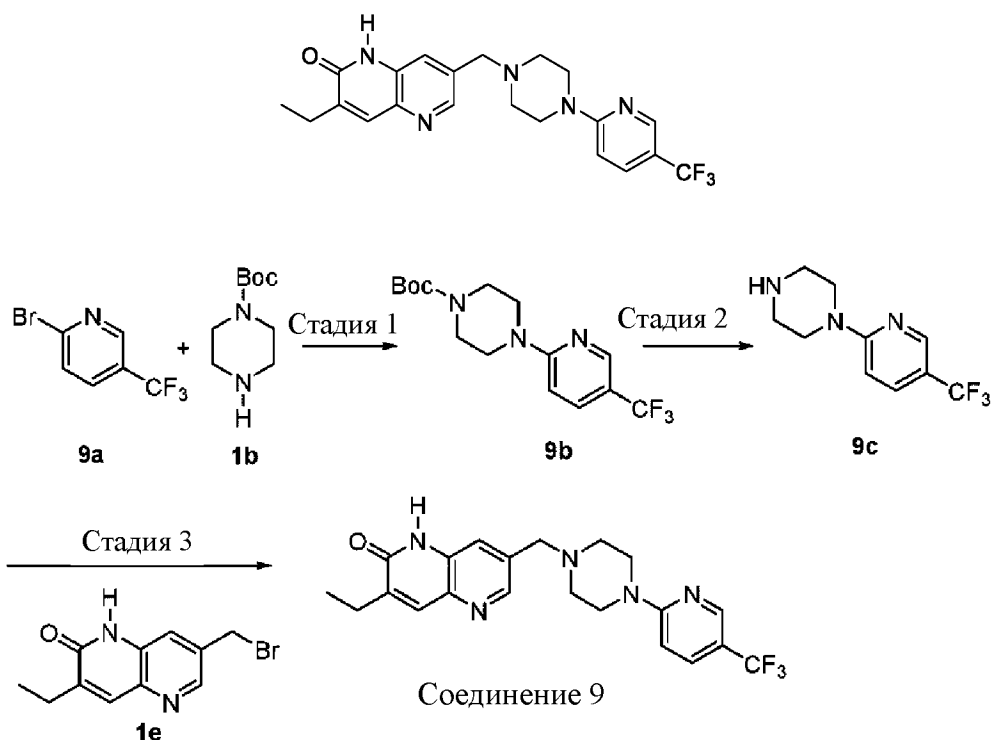
Соединение 8 (белое твердое вещество, 27 мг, выход: 55%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,64 (t, 1H), 4,68 (dd, 2H), 3,45 (t, 4H), 3,06 (s, 2H), 2,98 (t, 4H), 2,43 (dd, 2H), 1,19 (t, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 436,53$ [M+1].

Пример 9

25 3-Этил-7-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 9**)



Стадия 1:

5 *Трет*-бутил-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**9b**)

Промежуточное соединение **9b** (желтое твердое вещество, 1,3 г, выход: 82%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС $m/z = 332,34$ [M+1].

Стадия 2:

10 1-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин (**9c**)

Промежуточное соединение **9c** (желтое твердое вещество, 900 мг, выход: 89%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,91 (t, 4H), 3,14 (p, 4H).

15 ЖХ-МС $m/z = 232,22$ [M+1].

Стадия 3:

3-Этил-7-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 9**)

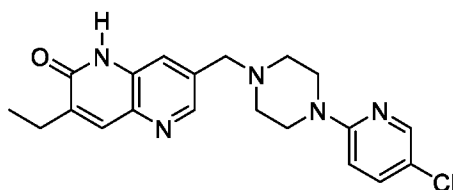
20 **Соединение 9** (белое твердое вещество, 23 мг, выход: 71%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,64 (d, 6H), 2,55 (td, 2H), 2,48 (t, 4H), 1,18 (t, 3H).

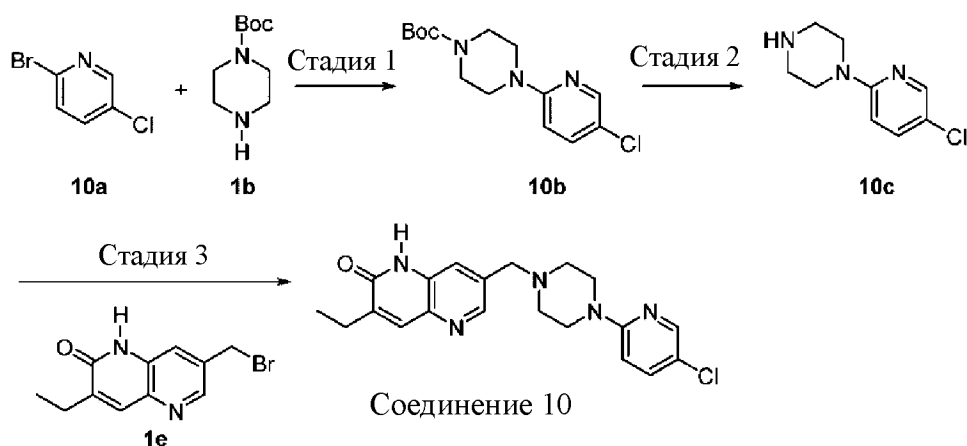
ЖХ-МС $m/z = 418,44$ [M+1].

Пример 10

7-((4-(5-Хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он
(соединение 10)



5



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**10b**)

Промежуточное соединение **10b** (желтое твердое вещество, 1,2 г, выход: 80%)

10 получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС $m/z = 298,78$ [M+1].

Стадия 2:

1-(5-Хлорпиридин-2-ил)пиперазин (**10c**)

Промежуточное соединение **10c** (желтое твердое вещество, 930 мг, выход: 82%)

15 получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС $m/z = 198,67$ [M+1].

Стадия 3:

7-((4-(5-Хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он

(соединение 10)

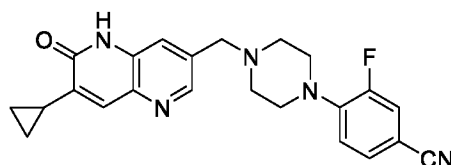
20 **Соединение 10** (белое твердое вещество, 46 мг, выход: 74%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (t, 4H), 2,55 (td, 2H), 2,48 (t, 4H), 1,18 (t, 3H).

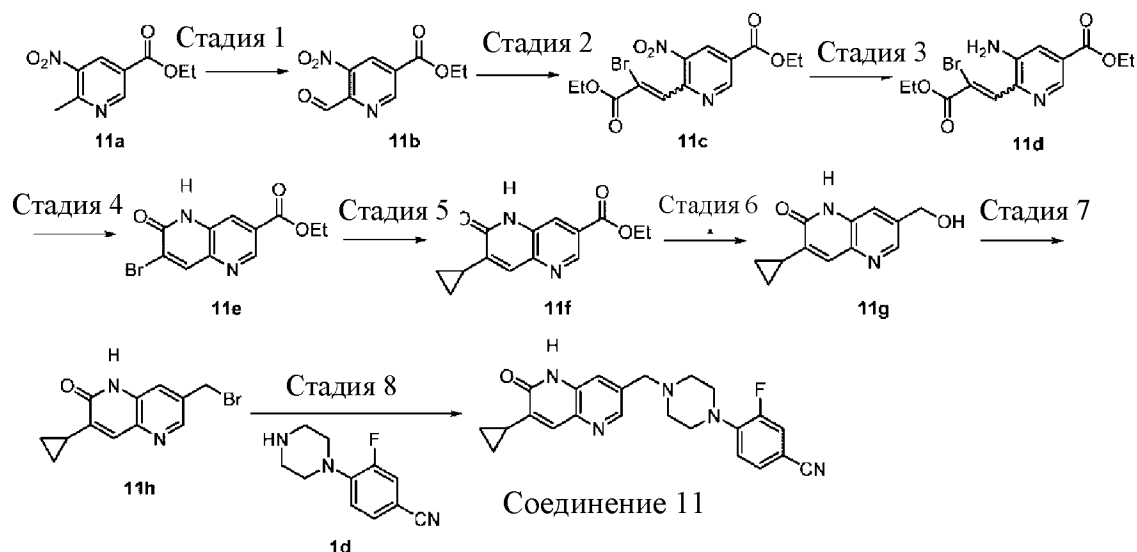
ЖХ-МС $m/z = 384,88$ [M+1].

Пример 11

4-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (**соединение 11**)



5



Стадия 1:

Этил-6-формил-5-нитроникотинат (**11b**)

Этил-6-метил-5-нитроникотинат (**11a**), приобретенный в Jiangsu Aikang
 10 Biopharmaceutical R&D Co., Ltd., 10 г, 45,6 ммоль) и диоксид селена (7,6 г, 68,4 ммоль)
 растворяли в диоксане (100 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником при 110°C в
 течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергали горячему
 фильтрованию. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали
 колоночной хроматографии с получением соединения **11b** (желтое твердое вещество, 9,7 г,
 15 выход: 90%).

ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 225,10 [M+1].

Стадия 2:

Этил-6-(2-бром-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-5-нитроникотинат (**11c**)

Этил-2-бром-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (приобретенный в Meryer (Shanghai)
 20 Chemical Technology Co., Ltd., 20 г, 66,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и
 медленно добавляли гидрид натрия (1,6 г, 66,6 ммоль) при -78°C. Полученную смесь
 медленно нагревали до 40°C, проводили реакцию в течение 10 мин, а затем охлаждали до -

78°C и медленно по каплям добавляли раствор **11b** (9,7 г, 44,4 ммоль) в тетрагидрофуране. Смесь оставляли реагировать в течение 15 мин, а затем реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органические фазы объединили, сконцентрировали при пониженном давлении и подвергли колоночной хроматографии с получением **11c** (желтое твердое вещество, 13 г, выход: 81%, *E/Z* = 10:3).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,42 (d, 1H), 9,23 (d, 0,3H), 8,86 (d, 1H), 8,80 (d, 0,3H), 8,61 (s, 1H), 7,89 (s, 0,3H), 4,46-4,38 (m, 2,6H), 4,34 (q, 2H), 4,16 (q, 0,6H), 1,39-1,34 (m, 3,9H), 1,32 (t, 3H), 1,08 (t, 0,9H).

10 ЖХ-МС *m/z* (ИЭР) = 373,00 [M+1].

Стадия 3:

Этил-5-амино-6-(2-бром-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)никотинат (**11d**)

Соединение **11c** (13 г, 34,8 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (130 мл) и добавляли порошок железа (5,8 г, 104,5 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем реакцию гасили дистиллированной водой (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **11d** (желтое твердое вещество, 10 г, выход: 83%).

ЖХ-МС *m/z* (ИЭР) = 343,00 [M+1].

20 Стадия 4:

Этил-7-бром-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (**11e**)

Соединение **11d** (10 г, 29,1 ммоль) помещали в реакционную колбу и добавляли раствор бромистого водорода в уксусной кислоте (100 мл) в атмосфере азота. Смесь оставляли реагировать при 50°C в течение 4 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), концентрировали при пониженном давлении и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **11e** (желтое твердое вещество, 2 г, выход: 23%).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,54 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 4,37 (q, 2H), 1,35 (t, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИЭР) = 297,00 [M+1].

Стадия 5:

Этил-7-циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (**11f**)

Соединение **11e** (400 мг, 1,3 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий-дихлорметан (приобретенный в Chengdu

Dingdang Times Pharmaceutical Technology Co., Ltd., 328 мг, 0,40 ммоль), карбонат калия (745 мг, 5,4 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (ACON Biotech (Hangzhou) Co., Ltd., 231 мг, 2,7 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 110°C в течение 8 ч, реакцию гасили водой (5 мл), смесь
 5 экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3), концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения **11f** (желтое твердое вещество, 270 мг, выход: 77%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,07 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,34 (t, 3H), 1,02 (dt, 2H), 0,90 (dt, 2H).

10 ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 259,10 [M+1].

Стадия 6:

3-Циклопропил-7-(гидроксиметил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**11g**)

Соединение **11f** (270 мг, 1 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и медленно по каплям добавляли раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (приобретенный в
 15 Energy Chemical, 2 мл, 2 ммоль) на водяной бане со льдом. После добавления по каплям полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. Добавляли этилацетат (1 мл), полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли путем колоночной хроматографии с получением соединения **11g** (желтое твердое вещество, 100 мг, выход: 44%).

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,60 (d, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 0,96 (dt, 2H), 0,82 (dt, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 217,10 [M+1].

Стадия 7:

7-(Бромметил)-3-циклопропил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**11h**)

25 Соединение **11g** (100 мг, 0,46 ммоль) и трифенилфосфин (приобретенный в Shanghai Adamas Reagent Co., Ltd., 242 мг, 0,92 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл). Добавляли раствор тетрабромид углерода (приобретенного в Energy Chemical, 306 мг, 0,92 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать в течение 0,5 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, а затем
 30 подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **11h** (желтое твердое вещество, 100 мг, выход: 78%).

ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 279,00 [M+1].

Стадия 8:

35 5-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (**соединение 11**)

Соединение **11h** (100 мг, 0,36 ммоль), соединение **1d** (86 мг, 0,39 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (230 мг, 1,8 ммоль) растворяли в ацетонитриле (4 мл) и полученную смесь оставляли реагировать при 80°C в течение 4 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и разделяли путем преп. ВЭЖХ с получением

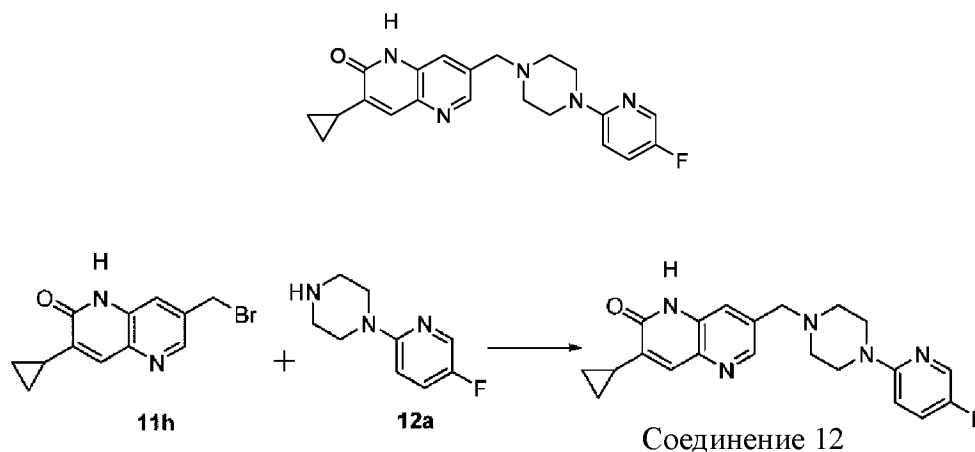
5 **соединения 11** (белое твердое вещество, 40 мг, выход: 27%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,18 (t, 4H), 2,54 (t, 4H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,85-0,80 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 404,46 [M+1].

10 **Пример 12**

3-Циклопропил-7-((4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 12**)



Способ синтеза **соединения 12** являлся таким же, как способ синтеза **соединения 11**.

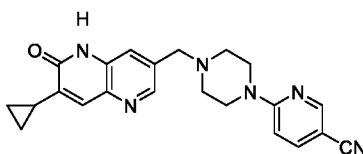
Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и разделяли путем преп. ВЭЖХ с получением **соединения 12** (белое твердое вещество, 12 мг, выход: 24%).

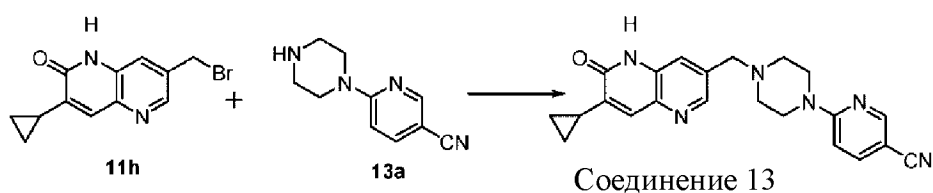
20 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (td, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,42 (t, 4H), 2,49-2,43 (m, 4H), 2,14 (tt, 1H), 1,01-0,91 (m, 2H), 0,82 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 380,44 [M+1].

Пример 13

25 6-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (**соединение 13**)





Способ синтеза **соединения 13** являлся таким же, как способ синтеза **соединения 11**.

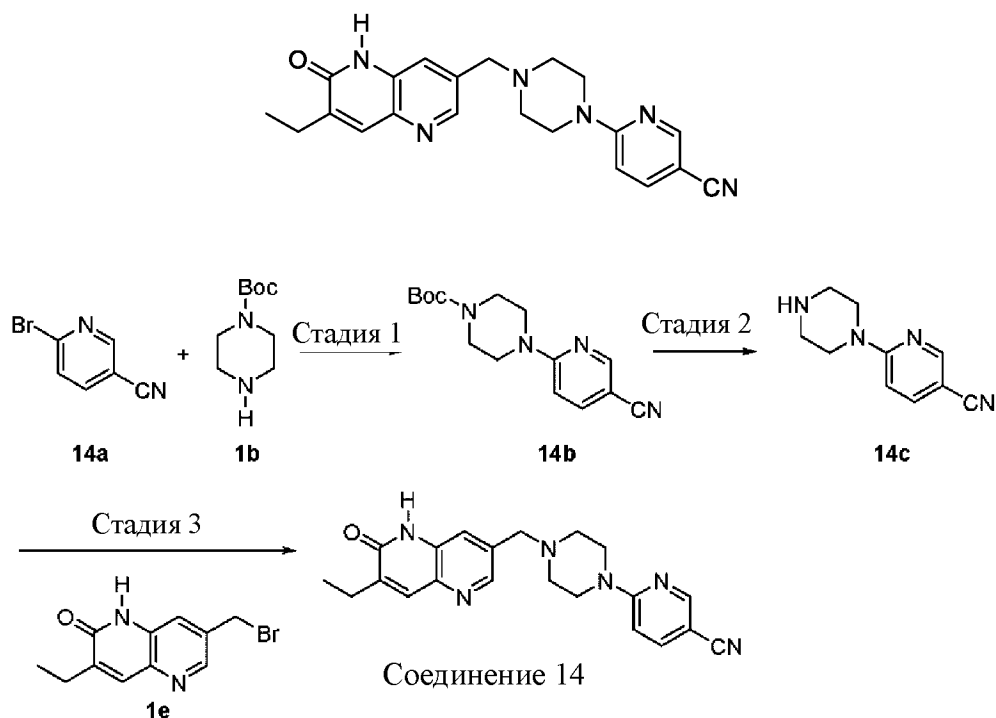
5 Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и разделяли путем преп. ВЭЖХ с получением **соединения 13** (белое твердое вещество, 16 мг, выход: 22%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,66 (t, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,46 (t, 4H), 2,13 (ddt, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,86-0,76 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 387,46 [M+1].

10 Пример 14

6-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинонитрил (**соединение 14**)



15

Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-цианопиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**14b**)

Промежуточное соединение **14b** (желтое твердое вещество, 1,2 г, выход: 85%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

20

ЖХ-МС m/z = 289,16 [M+1].

Стадия 2:

6-(Пиперазин-1-ил)пиколинонитрил (**14c**)

Промежуточное соединение **14c** (желтое твердое вещество, 1,1 г, выход: 90%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,91 (t, 4H), 3,15 (t, 4H).

ЖХ-МС *m/z* = 189,10 [M+1].

Стадия 3:

6-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинонитрил (**соединение 14**)

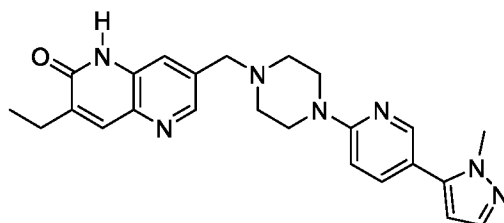
Соединение 14 (белое твердое вещество, 43 мг, выход: 65%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,67-3,65 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 4H), 1,17 (t, 3H).

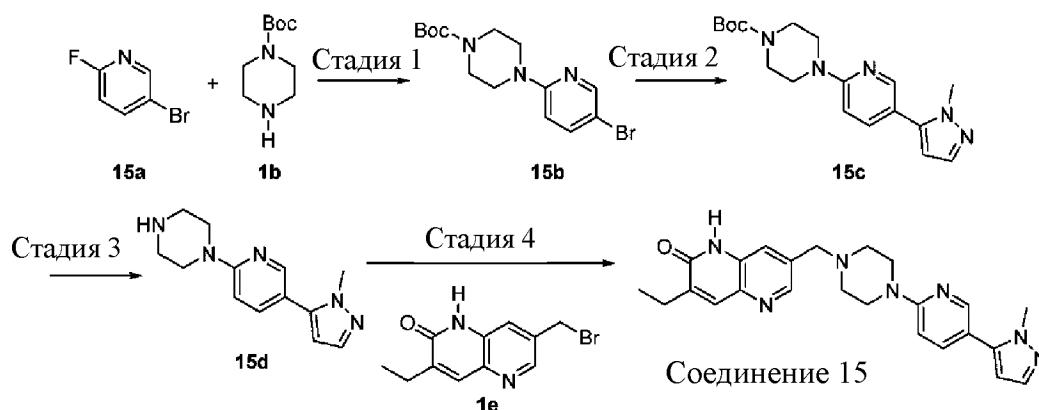
ЖХ-МС *m/z* = 375,19 [M+1].

Пример 15

3-Этил-7-((4-(5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 15**)



20



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-бромопиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**15b**)

5-Бром-2-фторпиридин (**15a**, 1 г, 5,71 ммоль) и *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат

(**1b**, 1,17 г, 4,5 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (20 мл) и карбонате калия (1,18 г, 8,57 ммоль). Смесь в реакционной колбе оставляли реагировать на масляной бане при 120°C в течение 8 ч, а затем реакцию гасили водой (60 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали, осадок на фильтре промывали водой (3 мл x 2) и сушили с получением

5 соединения **15b** (желтое твердое вещество, 1,7 г, выход: 87%).

ЖХ-МС $m/z = 342,07 [M+1]$.

Стадия 2:

Трет-бутил-4-(5-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат
(**15c**)

10 *Трет*-бутил-4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**15b**, 1,7 г, 5,00 ммоль) и пинаколовый эфир 1-метил-1*H*-пиразол-5-бороновой кислоты (1,14 г, 5,50 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл). Добавляли метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (430,25 мг, 0,5 ммоль) и карбонат цезия (3,26 г, 10,0 ммоль). В реакционной колбе

15 обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при 120°C в течение 16 ч, реакцию гасили водой (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 3:1) с получением соединения **15c** (желтое твердое вещество, 1,5 г, выход: 88%).

20 ЖХ-МС $m/z = 344,20 [M+1]$.

Стадия 3:

1-(5-(1-Метил-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)пиперазин (**15d**)

К соединению **15c** (1,5 г, 4,37 ммоль) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 15 мл), смесь перемешивали и оставляли реагировать при комнатной

25 температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость фильтровали и осадок на фильтре собирали с получением соединения **15d** (желтое твердое вещество, 902,62 мг, выход: 85%).

ЖХ-МС $m/z = 244,15 [M+1]$.

Стадия 4:

3-Этил-7-((4-(5-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-

30 нафтиридин-2(1*H*)-он (соединение **15**)

Соединение **15d** (121,50 мг, 0,50 ммоль) и соединение **1e** (133,00 мг, 0,50 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (316 мг, 2,50 ммоль). В реакционной системе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при температуре 70°C в течение 3 ч. Полученный

35 раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

продукта, который затем очищали путем колоночной хроматографии (MeOH:ДХМ = от 1:60 до 1:15) с получением **соединения 15** (белое твердое вещество, 160,96 мг, выход: 75%).

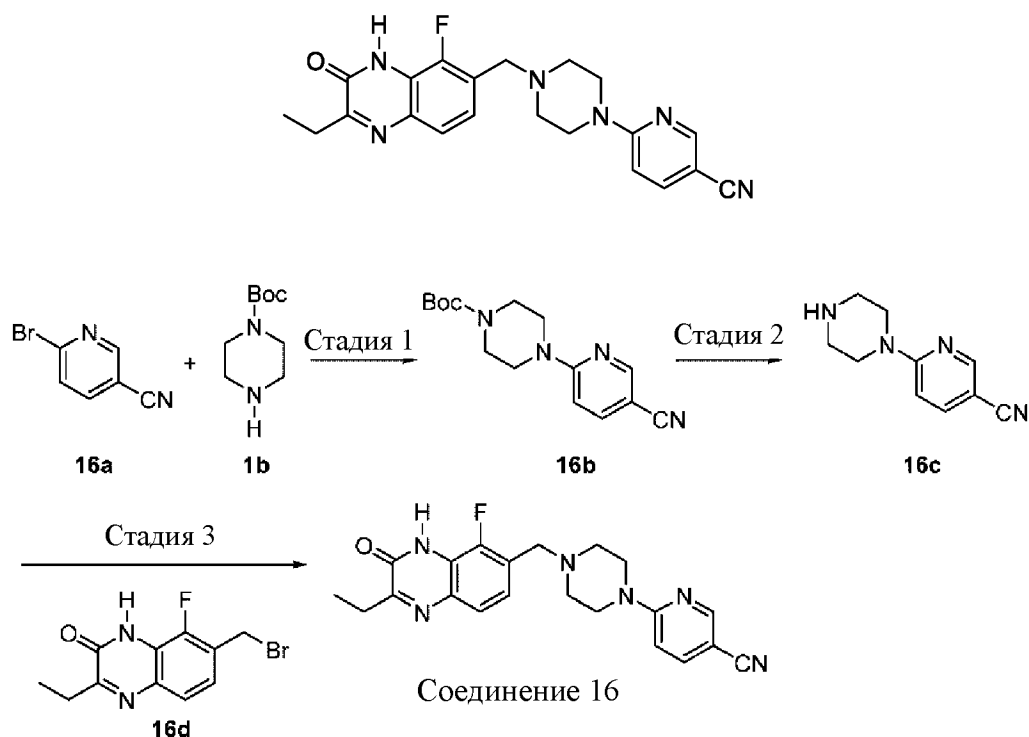
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,36-3,33 (m, 4H), 2,56 (d, 2H), 1,18 (t, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 430,23$ [M+1].

Пример 16

6-(4-((2-Этил-5-фтор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (**соединение 16**)

10



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-цианопиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**16b**)

15 Промежуточное соединение **6b** (желтое твердое вещество, 1,2 г, выход: 85%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС $m/z = 289,16$ [M+1].

Стадия 2:

6-(Пиперазин-1-ил)никотинитрил (**16c**)

20 Промежуточное соединение **16c** (желтое твердое вещество, 1,1 г, выход: 90%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,91 (t, 4H), 3,15 (t, 4H).

ЖХ-МС $m/z = 189,10$ [M+1].

Стадия 3:

6-(4-((2-Этил-5-фтор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (**соединение 16**)

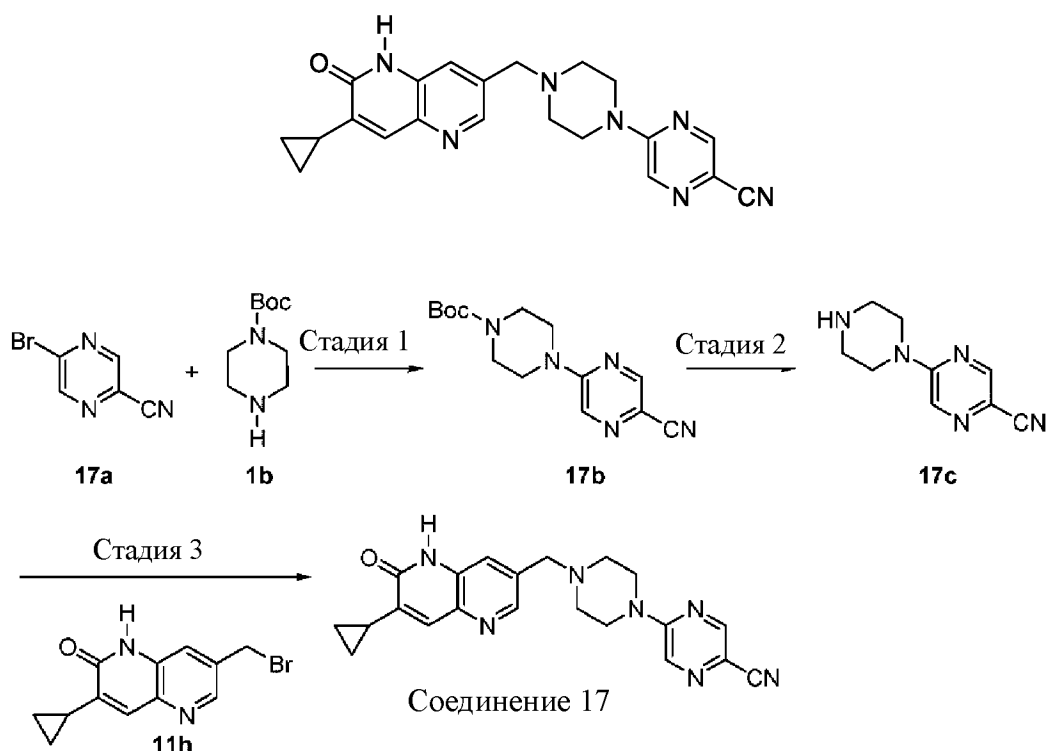
5 Соединение **16d** (белое твердое вещество, 5 г, выход: 76%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **66** из патента № WO 2021260092, ЖХ-МС $m/z = 286,00$ [M+1].

Соединение 16 (белое твердое вещество, 52 мг, выход: 63%) получали в соответствии со способом получения соединения **1**.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,58-4,39 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,33-2,99 (m, 4H), 2,84 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).
ЖХ-МС $m/z = 394,17$ [M+1].

Пример 17

15 5-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил (**соединение 17**)



Стадия 1:

20 Трет-бутил-4-(5-цианопиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**17b**)

Промежуточное соединение **17b** (желтое твердое вещество, 1,3 г, выход: 75%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС $m/z = 290,15$ [M+1].

Стадия 2:

5-(Пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил (**17c**)

Промежуточное соединение **17c** (желтое твердое вещество, 0,9 г, выход: 90%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

5 ЖХ-МС $m/z = 190,10 [M+1]$.

Стадия 3:

5-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил (**соединение 17**)

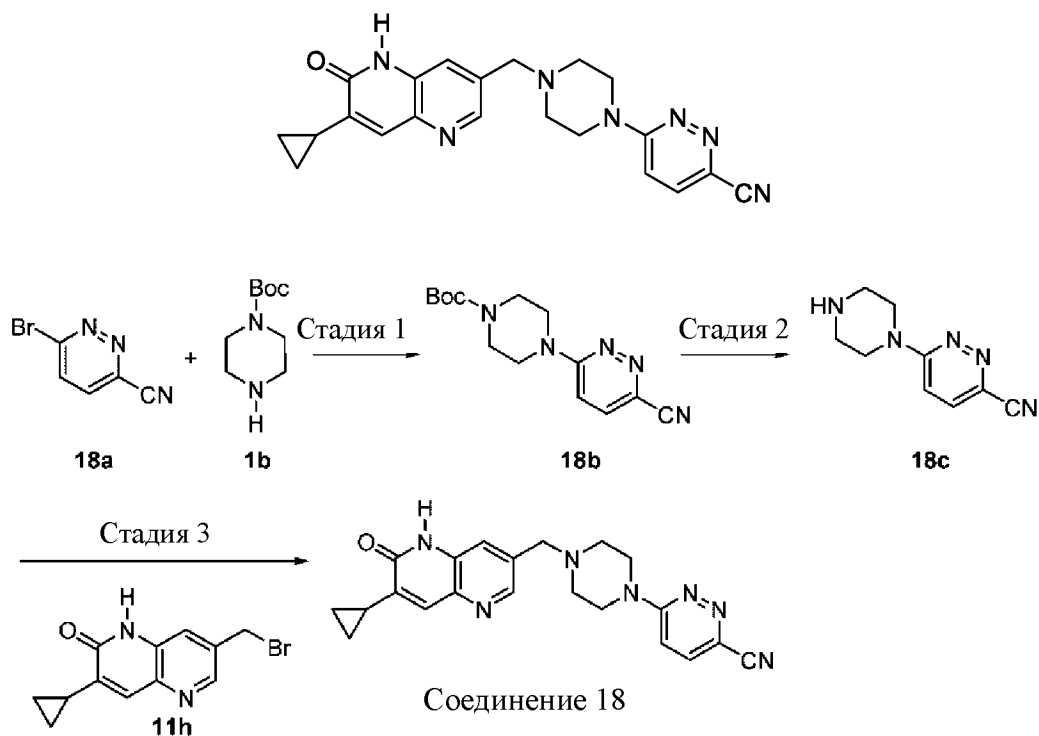
10 **Соединение 17** (белое твердое вещество, 23 мг, выход: 61%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО) δ 11,89 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,37 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,84 (t, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,46 (t, 4H), 1,22 (dt, 1H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,82 (dt, 2H).

ЖХ-МС $m/z = 388,19 [M+1]$.

Пример 18

15 6-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрил (**соединение 18**)



20 Стадия 1:

Трет-бутил-4-(6-цианопиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**18b**)

Промежуточное соединение **18b** (желтое твердое вещество, 1,5 г, выход: 80%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС $m/z = 290,15$ [M+1].

Стадия 2:

6-(Пиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрил (**18с**)

Промежуточное соединение **18с** (желтое твердое вещество, 1,1 г, выход: 88%)

5 получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС $m/z = 190,10$ [M+1].

Стадия 3:

6-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрил (**соединение 18**)

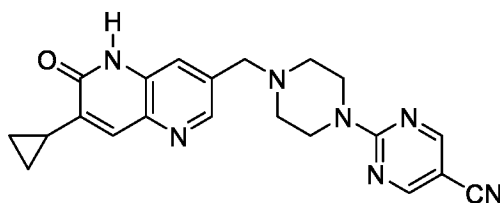
10 **Соединение 18** (белое твердое вещество, 23 мг, выход: 61%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,89 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,53 (dd, 4H), 2,54 (d, 4H), 1,34 (t, 1H), 1,17-1,08 (m, 2H), 0,91-0,81 (m, 2H).

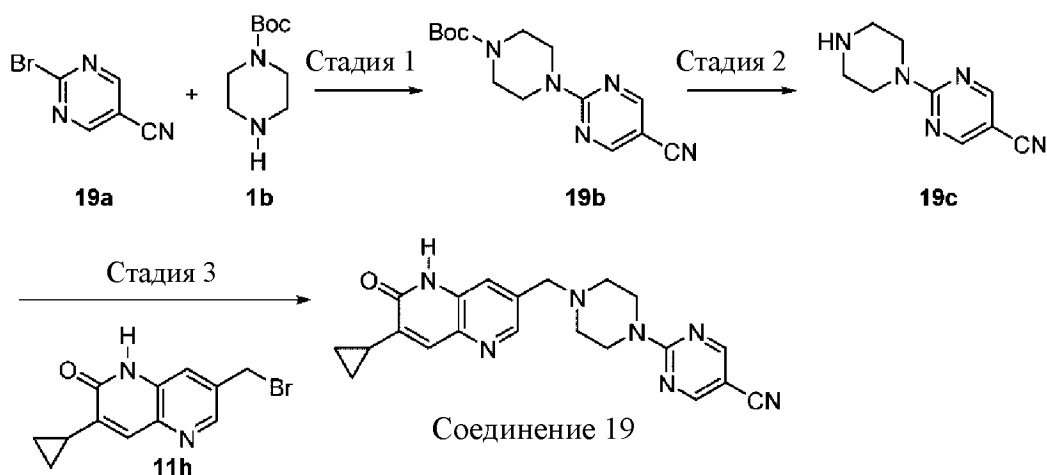
15 ЖХ-МС $m/z = 388,19$ [M+1].

Пример 19

2-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (**соединение 19**)



20



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-цианопиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**19b**)

Промежуточное соединение **19b** (желтое твердое вещество, 1,1 г, выход: 74%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС $m/z = 290,15$ [M+1].

Стадия 2:

5 2-(Пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (**19c**)

Промежуточное соединение **19c** (желтое твердое вещество, 0,8 г, выход: 89%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС $m/z = 190,10$ [M+1].

Стадия 3:

10 2-(4-((7-Циклопропил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (**соединение 19**)

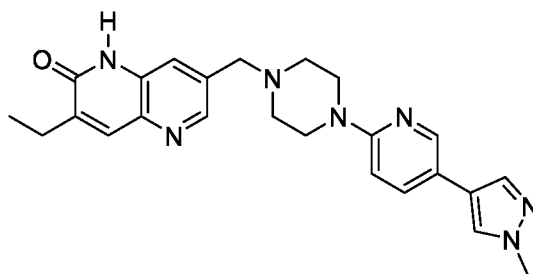
Соединение 19 (белое твердое вещество, 23 мг, выход: 61%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

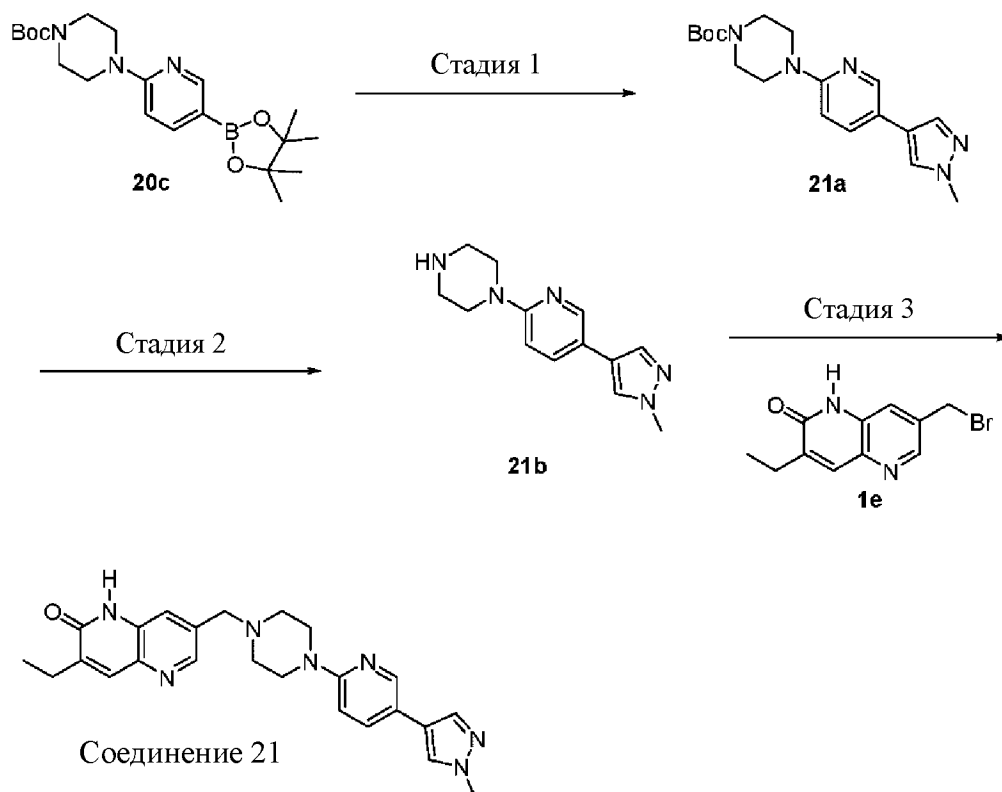
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,89 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (s, 15 1H), 3,93-3,81 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,43-2,28 (m, 4H), 1,21 (dt, 1H), 1,01-0,94 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H).

ЖХ-МС $m/z = 388,19$ [M+1].

Пример 21

20 3-Этил-7-((4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 21**)





Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**21a**)

- 5 Промежуточное соединение **21a** (желтое твердое вещество, 330 мг, выход: 64%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **20d**.

ЖХ-МС $m/z = 345,20$ [M+1].

Стадия 2:

1-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин (**21b**)

- 10 Промежуточное соединение **21b** (желтое твердое вещество, 120 мг, выход: 61%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС $m/z = 244,15$ [M+1].

Стадия 3:

- 15 3-Этил-7-((4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (соединение **21**)

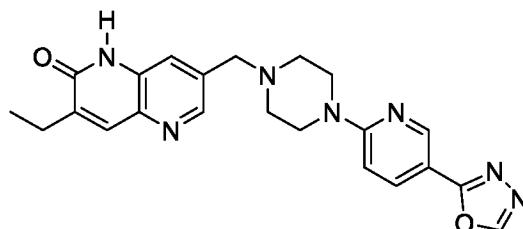
Соединение 21 (белое твердое вещество, 30 мг, выход: 71%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,86 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,64-3,47 (m, 6H), 2,68-2,62 (m, 4H), 1,99 (t, 2H), 1,23 (s, 3H).

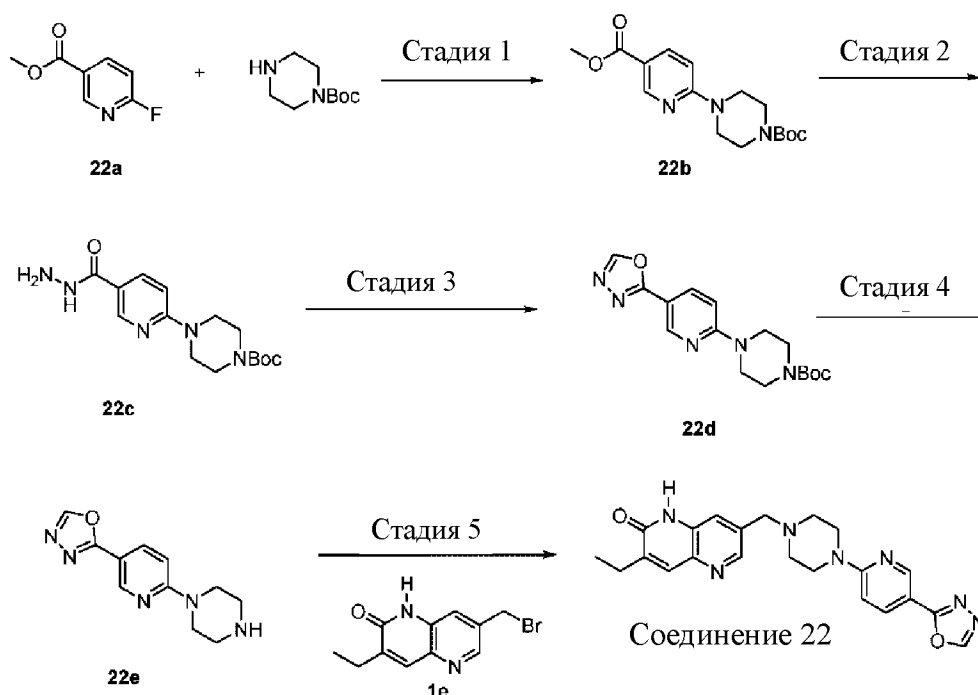
ЖХ-МС $m/z = 429,24$ $[M+1]$.

Пример 22

7-((4-(5-(1,3,4-Оксидазол-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (соединение 22)



5



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**22b**)

10 Промежуточное соединение **22b** (белое твердое вещество, 8,4 г, выход: 76%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **4c**.

ЖХ-МС $m/z = 322,17$ $[M+1]$.

Стадия 2:

Трет-бутил-4-(5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**22c**)

15 Промежуточное соединение **22b** (2,0 г, 6,2 ммоль) добавляли к гидразингидрату (3,2 г, 62 ммоль), а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при 80°C в течение 24 ч. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 50 мл этилацетата. Органические фазы промывали водой, сушили

над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением неочищенного **22c** (желтое твердое вещество, 820 мг, выход: 83%).

ЖХ-МС $m/z = 322,18$ [M+1].

Стадия 3:

5 Трет-бутил-4-(5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**22d**)

Промежуточное соединение **22c** (500 мг, 1,6 ммоль) добавляли к 50 мл триэтилортоформиата, полученную смесь нагревали до 150°C и оставляли реагировать в течение 48 ч. После завершения реакции неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением промежуточного
10 соединения **22d** (бесцветная маслянистая жидкость, 210 мг, выход: 39%).

Стадия 4:

2-(6-(Пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (**22e**)

Промежуточное соединение **22e** (желтое твердое вещество, 82 мг, выход: 86%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

15 Стадия 5:

7-((4-(5-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (соединение **22**)

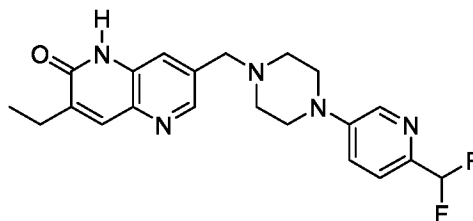
Соединение **22** (белое твердое вещество, 42 мг, выход: 81%) получали в соответствии со способом получения соединения **1**.

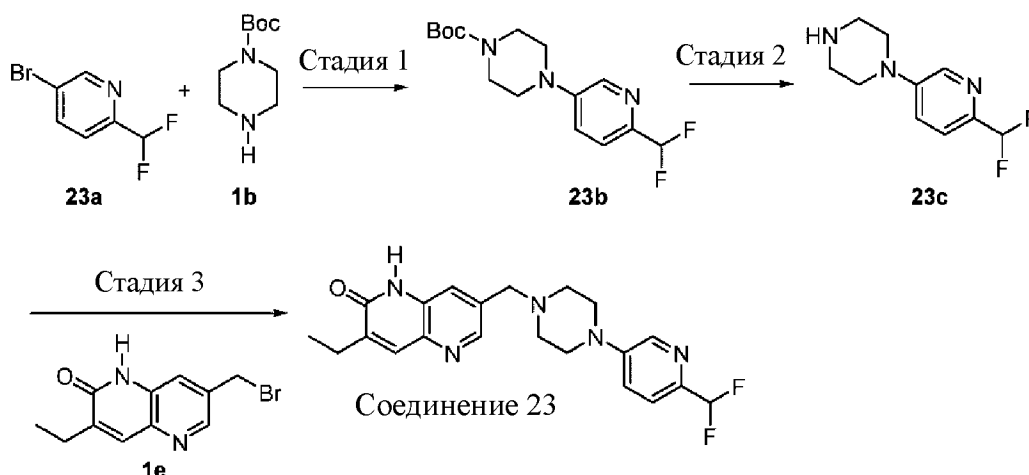
20 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,86 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,65 (d, 6H), 3,32 (s, 4H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,18 (t, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 418,19$ [M+1].

Пример 23

25 7-((4-(6-(Дифторметил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (соединение **23**)





Стадия 1:

Трет-бутил-4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**23b**)

5-Бром-2-фторметилпиридин (**23a**, 2 г, 9,61 ммоль) и *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (**1b**, 1,79 мг, 9,61 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл), а затем добавляли ацетат палладия (215 мг) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (598 мг, 0,96 ммоль). В реакционной колбе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при 120°C в течение 16 ч, реакцию гасили водой (40 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (6 × 30 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **23b** (желтое твердое вещество, 1,89 г, выход: 63%).

ЖХ-МС $m/z = 314,16$ [M+1].

Стадия 2:

15 1-(6-(Дифторметил)пиридин-3-ил)пиперазин (**23c**)

К соединению **23b** (1,89 г, 6,03 ммоль) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 63,3 мл), смесь перемешивали и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную жидкость фильтровали и осадок на фильтре собирали с получением соединения **23c** (желтое твердое вещество, 1,96 г, выход: 94%).

20 ЖХ-МС $m/z = 214,11$ [M+1].

Стадия 3:

7-((4-(6-(Дифторметил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (соединение **23**)

25 Соединение **1e** (белое твердое вещество, 5 г, выход: 76%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **14** из патента № WO 2021013735, ЖХ-МС $m/z = 267$ [M+1].

Соединение **23c** (100 мг, 0,46 ммоль) и соединение **1e** (83 мг, 0,37 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (181 мг, 1,40 ммоль). В реакционной системе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при температуре 70°C в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали путем колоночной хроматографии (MeOH:ДХМ = от 1:60 до 1:15) с получением **соединения 23** (белое твердое вещество, 65 мг, выход: 34%).

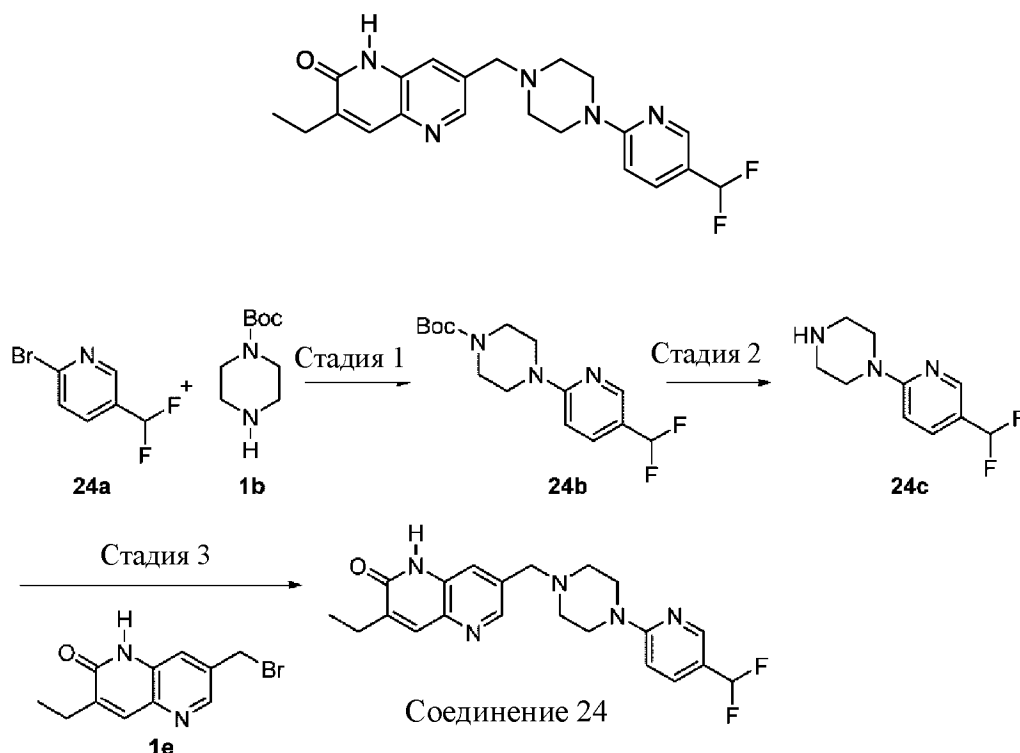
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,95-6,65 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 4H), 2,59-2,51 (m, 6H), 1,18 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

ЖХ-МС *m/z* = 400,02 [M+1].

Пример 24

7-((4-(5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (**соединение 24**)

15



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**24b**)

Промежуточное соединение **24b** (желтое твердое вещество, 1,8 г, выход: 85%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС *m/z* = 314,16 [M+1].

Стадия 2:

1-(5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин (**24c**)

Промежуточное соединение **24d** (желтое твердое вещество, 1,1 г, выход: 92%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС $m/z = 214,11 [M+1]$.

5 Стадия 3:

7-((4-(5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (соединение **24**)

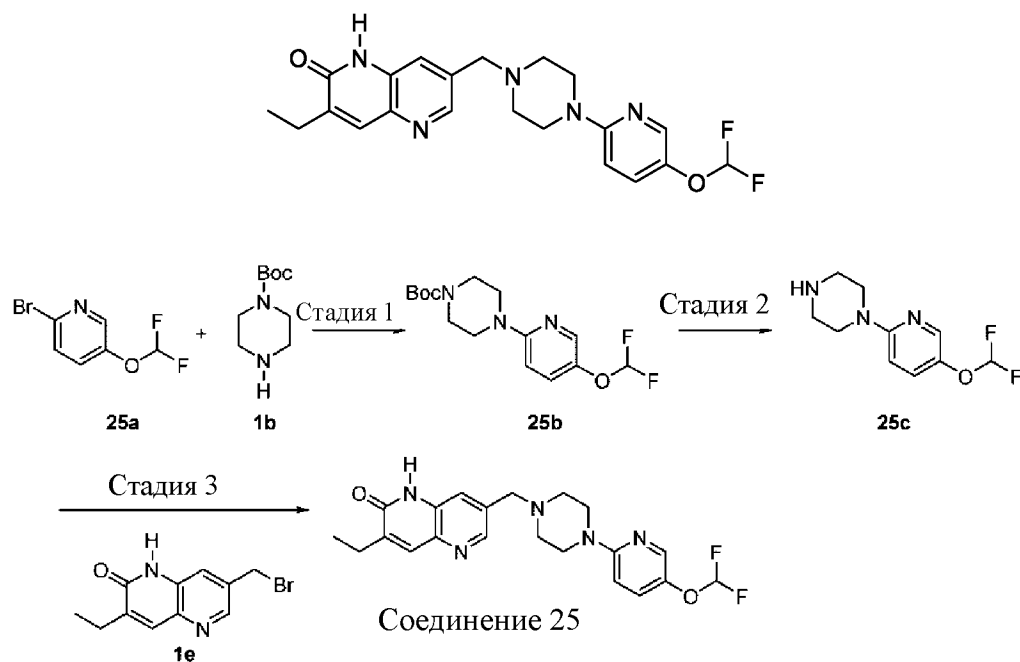
Соединение 24 (белое твердое вещество, 30 мг, выход: 43%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,97-6,67 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,34-3,29 (m, 4H), 2,60-2,52 (m, 6H), 1,18 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 400,19 [M+1]$.

Пример 25

15 7-((4-(5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (соединение **25**)



20 Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**25b**)

Промежуточное соединение **25b** (красновато-коричневое твердое вещество, 2,35 г, выход: 79%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

25 ЖХ-МС $m/z = 330,16 [M+1]$.

Стадия 2:

1-(5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)пиперазин (**25c**)

Промежуточное соединение **25c** (желтое твердое вещество, 2,2 г, выход: 95%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

5 ЖХ-МС $m/z = 230,10$ [M+1].

Стадия 3:

7-((4-(5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (соединение **25**)

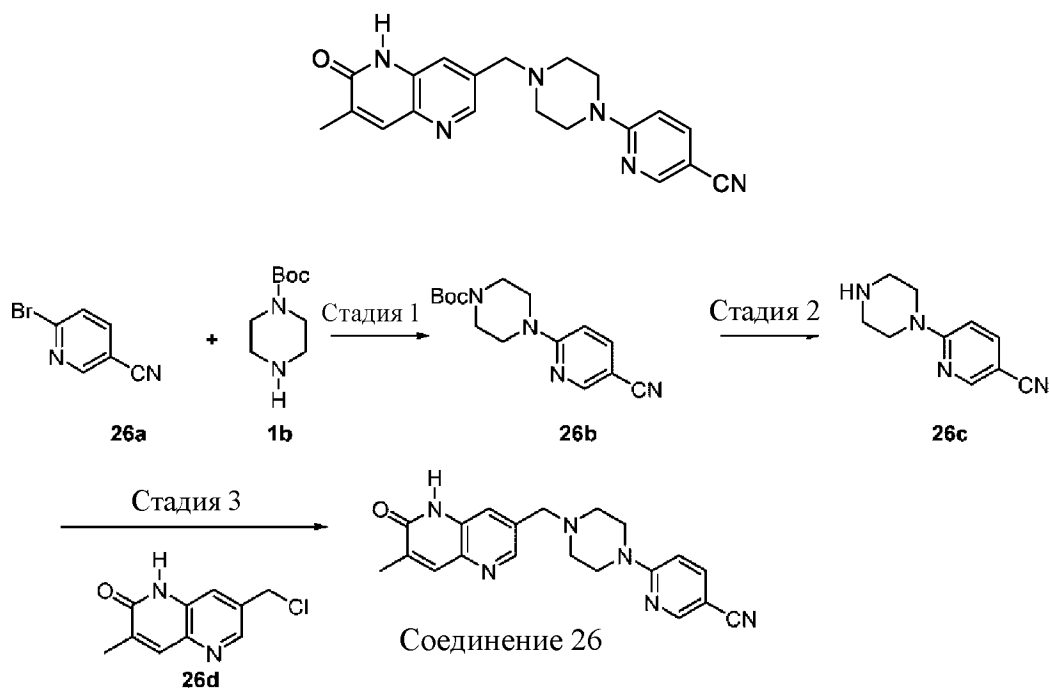
10 **Соединение 25** (коричневое твердое вещество, 75 мг, выход: 41%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 74,3$ Гц, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,49-3,44 (m, 4H), 2,57-2,50 (m, 4H), 2,48-2,44 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 416,18$ [M+1].

15 **Пример 26**

6-(4-((7-Метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (соединение **26**)



20

Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-цианопиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**26b**)

Промежуточное соединение **26b** (коричневое твердое вещество, 2,47 г, выход: 75%) получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1c**.

ЖХ-МС $m/z = 289,16$ [M+1].

Стадия 2:

6-(Пиперазин-1-ил)никотинитрил (**26c**)

Промежуточное соединение **26c** (желтое твердое вещество, 2,1 г, выход: 92%)

5 получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения **1d**.

ЖХ-МС $m/z = 189,11$ [M+1].

Стадия 3:

6-(4-((7-Метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрил (**соединение 26**)

10 Соединение **26d** получали в соответствии с патентом № WO 2021013735 A1.

Соединение 26 (белое твердое вещество, 88 мг, выход: 33%) получали в соответствии со способом получения **соединения 1**.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,69-3,64 (m, 4H), 3,62 (s, 2H),

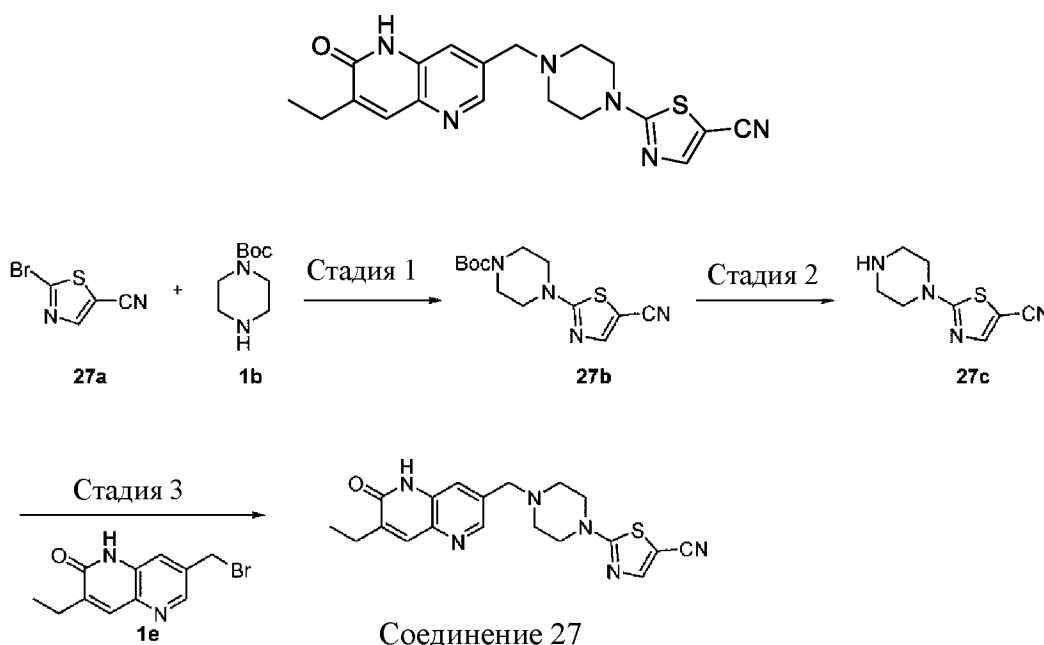
15 2,49-2,45 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 361,17$ [M+1].

Пример 27

2-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбонитрил (**соединение 27**)

20



Стадия 1:

Трет-бутил-4-(5-цианотиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**27b**)

25 2-Бромтиазол-5-нитрил (**27a**, 1 г, 5,30 ммоль) и *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат

(**1b**, 1,08 г, 5,82 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли ацетат палладия (119 мг, 0,53 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (330 мг, 0,53 ммоль) и карбонат цезия (6,9 г, 21,3 ммоль). В реакционной колбе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при 120°C в течение 16 ч, реакцию гасили водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **27b** (желтое твердое вещество, 1,5 г, выход: 96%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,05 (s, 1H), 3,57-3,51 (m, 4H), 3,50-3,43 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z = 294,10 [M+1].

Стадия 2:

2-(Пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбонитрил (**соединение 27c**)

К соединению **27b** (1,5 г, 5 ммоль) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 M, 15 мл), смесь перемешивали и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость фильтровали и осадок на фильтре собирали с получением соединения **27c** (желтое твердое вещество, 900 мг, выход: 91%).

ЖХ-МС m/z = 194,10 [M+1].

Стадия 3:

2-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбонитрил (**соединение 27**)

Соединение **1e** (белое твердое вещество, 5 г, выход: 76%) получали в соответствии со способом получения **промежуточного соединения 14** из патента № WO 2021013735, ЖХ-МС m/z = 267 [M+1].

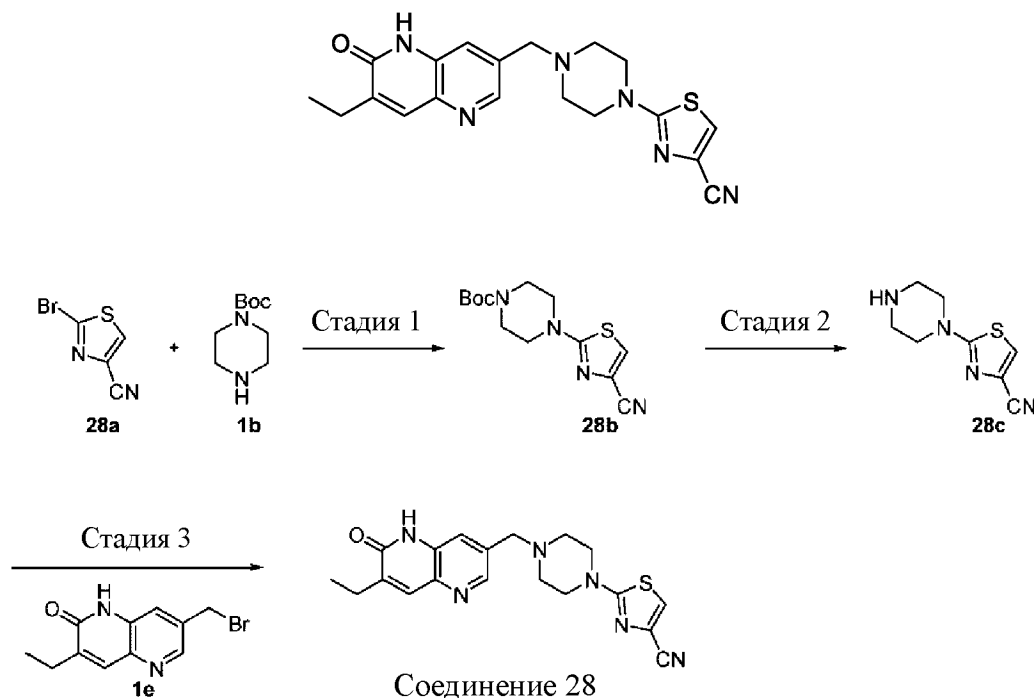
Соединение **27c** (100 мг, 0,51 ммоль) и соединение **1e** (123 мг, 0,46 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (297 мг, 2,3 ммоль). В реакционной системе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при температуре 90°C в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали путем колоночной хроматографии (MeOH:ДХМ = от 1:60 до 1:15) с получением **соединения 27** (белое твердое вещество, 100 мг, выход: 57%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 4H), 2,54-2,52 (m, 6H), 1,17 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z = 381,20 [M+1].

Пример 28

2-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбонитрил (**соединение 28**)



5

Стадия 1:

Трет-бутил-4-(4-цианотиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**соединение 28b**)

2-Бромтиазол-4-нитрил (**28a**, 1 г, 5,30 ммоль) и *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (**1b**, 1,08 г, 5,82 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли ацетат палладия (119 мг, 0,53 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (330 мг, 0,53 ммоль) и карбонат цезия (6,9 г, 21,3 ммоль). В реакционной колбе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при 120°C в течение 16 ч, реакцию гасили водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **28b** (желтое твердое вещество, 100 мг, выход: 6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,00 (s, 1H), 3,44 (s, 8H), 1,42 (s, 10H).

ЖХ-МС m/z = 294,10 [M+1].

Стадия 2:

2-(Пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбонитрил (**соединение 28c**)

К соединению **28b** (100 мг, 0,33 ммоль) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл), смесь перемешивали и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость фильтровали и осадок на фильтре собирали с получением соединения **28c** (желтое твердое вещество, 60 мг, выход: 92%).

20

ЖХ-МС $m/z = 194,10 [M+1]$.

Стадия 3:

2-(4-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбонитрил (**соединение 28**)

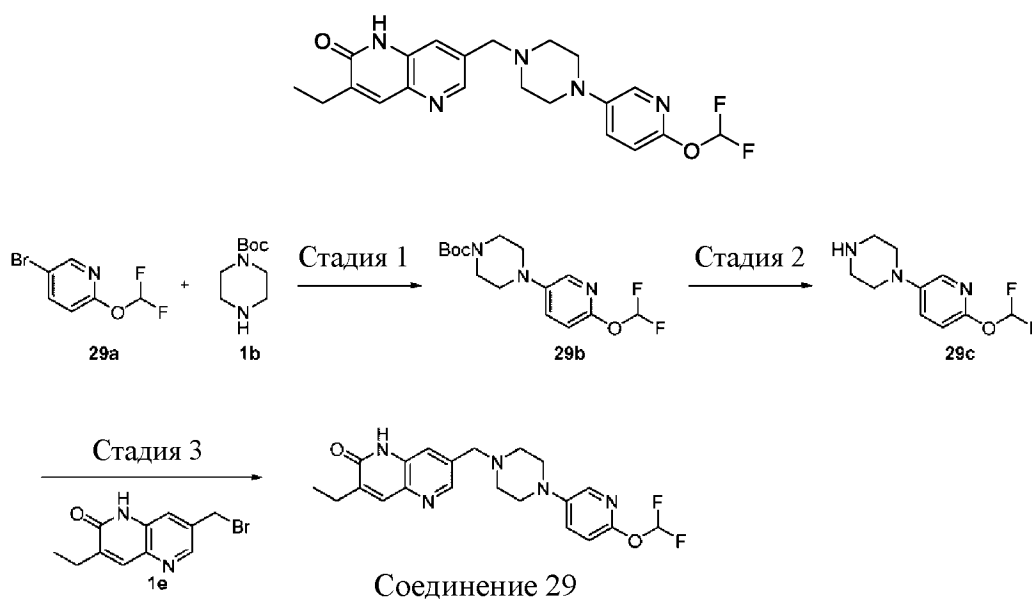
5 Соединение **28c** (60 мг, 0,31 ммоль) и соединение **1e** (91 мг, 0,34 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (219 мг, 1,7 ммоль). В реакционной системе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при температуре 90°C в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали путем колоночной хроматографии (MeOH:ДХМ = от 1:60 до 1:15) с получением **соединения 28** (белое твердое вещество, 50 мг, выход: 38%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,55-3,39 (m, 4H), 2,54-2,52 (m, 6H), 1,17 (t, 3H).

ЖХ-МС $m/z = 381,20 [M+1]$.

15 Пример 29

7-((4-(6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (**соединение 29**)



20

Стадия 1:

Трет-бутил-4-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**соединение 29b**)

5-Бром-2-(дифторметокси)пиридин (**29a**, 500 мг, 2,23 ммоль) и *трет*-бутил-25 пиперазин-1-карбоксилат (**1b**, 457 мг, 2,45 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и добавляли ацетат палладия (50 мг, 0,22 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (137 мг,

0,22 ммоль) и карбонат цезия (2,9 г, 8,92 ммоль). В реакционной колбе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при 120°C в течение 16 ч, реакцию гасили водой (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с

5 получением соединения **29b** (желтое твердое вещество, 700 мг, выход: 95%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,56 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,47-3,44 (m, 4H), 3,14-3,03 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z = 329,20 [M+1].

10 Стадия 2:

1-(6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)пиперазин (**соединение 29c**)

К соединению **29b** (700 мг, 2,13 ммоль) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл), смесь перемешивали и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость фильтровали и осадок на фильтре

15 собирали с получением соединения **29c** (желтое твердое вещество, 450 мг, выход: 92%).

ЖХ-МС m/z = 229,10 [M+1].

Стадия 3:

7-((4-(6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (**соединение 29**)

20 Соединение **29c** (50 мг, 0,22 ммоль) и соединение **1e** (52 мг, 0,20 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (129 мг, 1,0 ммоль). В реакционной системе обеспечивали атмосферу азота, а затем смесь оставляли реагировать на масляной бане при температуре 90°C в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

25 который затем очищали путем колоночной хроматографии (MeOH:ДХМ = от 1:60 до 1:15) с получением **соединения 29** (белое твердое вещество, 20 мг, выход: 25%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,22-3,07 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 6H), 1,18 (t, 3H).

30 ЖХ-МС m/z = 416,20 [M+1].

Биологические испытания

1. Эксперимент по ингибированию активности ферментов PARP1 и PARP2

В указанном эксперименте ингибирование ферментативной активности PARP1 и

35 PARP2 испытываемым соединением детектировали с применением набора для

хемиллюминесцентного анализа PARP1 (BPS, кат. №: 80551) и набора для хемиллюминесцентного анализа PARP2 (BPS, кат. №: 80552), соответственно. Конкретный экспериментальный способ заключался в следующем: 96-луночный планшет покрывали смесью гистонов в течение ночи, а затем добавляли блокирующий буфер и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 90 мин. Затем добавляли испытываемое соединение, фермент PARP и биотинилированный субстрат и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. После инкубирования добавляли меченную стрептавидином HRP и полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Наконец, добавляли смешанную жидкость субстратов A/B ELISA ECL и сразу же регистрировали биолюминесценцию при помощи устройства для считывания микропланшетов. Значение IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 8.

Результаты свидетельствовали, что соединение согласно настоящему изобретению обладало значительной биологической ингибирующей активностью в отношении PARP1 и проявляло хорошую селективность в отношении PARP1 по сравнению с PARP2.

2. Эксперименты по захвату PARP1 и PARP2

2.1. Эксперимент по захвату PARP1

Сначала в 384-луночный планшет добавляли PARP1 (BPS, кат. №: 80501) и криптант Mab anti GST-Tb (cisbio, кат. №: 61GSTTL), а затем добавляли ДНК-зонд DSB-1 (Generay) и испытываемое соединение и полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли NAD (Sigma, кат. №: 10127965001) и полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Сигналы TR-FRET детектировали при помощи Envision 2105 (PerkinElmer). Значение IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 8. Результаты представлены в таблице 1.

2.2. Эксперимент по захвату PARP2

Сначала в 384-луночный планшет добавляли PARP2 (BPS, кат. №: 80502) и криптант Mab anti GST-Tb (cisbio, кат. №: 61GSTTL), а затем добавляли зонд PARB2 (Generay) и испытываемое соединение и полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли NAD (Sigma, кат. №: 10127965001) и полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Наконец, сигналы TR-FRET детектировали при помощи Envision 2105 (PerkinElmer). Значение IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 8. Результаты представлены в таблице 1.

35 Таблица 1. Результаты экспериментов по захвату PARP1 и PARP2

Соединения	Захват PARP1 IC ₅₀ нМ	Захват PARP2 IC ₅₀ нМ	PARP2/PARP1
Пример сравнения 1	1,9	1158	619
1	1,0	2558	2479
3	1,2	3052	2554
4	1,1	2878	2586
13	0,8	682	801
14	0,8	1676	2028

Примечания: пример сравнения 1 представлял собой соединение 25 из J. Med. Chem (2021), 64(19), 14498-14512, и его получали по способу получения соединения 25.

Результаты свидетельствовали, что соединения согласно настоящему изобретению обладали значительной ингибирующей активностью в отношении захвата PARP1 и демонстрировали хорошую селективность в отношении захвата PARP1 по сравнению с захватом PARP2.

3. Эксперимент по ингибированию пролиферации клеток

3.1. Эксперимент по ингибированию пролиферации клеток DLD-1 BRCA2^{-/-}

Линию эпителиальных клеток DLD-1 BRCA2^{-/-} из колоректальной аденокарциномы человека (Horizon Discovery Ltd., кат. №: HD105-007) культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% ФБС, 1% раствор пенициллина-стрептомицина, 1% L-G и 0,1 мг/мл гигромицина, при 37°C и 5% CO₂. Посредством подсчета клеток 1000 клеток DLD-1 BRCA2^{-/-} высевали в каждую лунку 96-луночного планшета и культивировали в течение ночи. Испытываемые соединения (2-кратное градиентное разведение, начиная с самой высокой дозы: 10 мкМ, всего 9 градиентных концентраций) добавляли на следующий день. Кроме того, готовили холостые лунки, содержащие ДМСО в той же концентрации. Клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 7 д, а затем добавляли реагент Cell Titer-Glo® и определяли значения хемилюминесценции при помощи устройства для считывания микропланшетов. Значение IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 8. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Эксперимент по ингибированию пролиферации клеток DLD-1 BRCA2^{-/-} соединениями согласно настоящему изобретению

Соединения	IC ₅₀ нМ
------------	---------------------

1	1,7
3	3,3
4	5,4

Результаты свидетельствовали, что соединения согласно настоящему изобретению оказывали значительное ингибирующее действие на пролиферацию клеток DLD1 BRCA2^{-/-}.

3.2. Эксперимент по ингибированию пролиферации клеток MDA-MB-436

5 Линию клеток рака молочной железы человека MDA-MB-436 (поставщик: ATCC, кат. №: HTB-130) культивировали в среде L15, содержащей 10% ФБС и 1% раствор пенициллина-стрептомицина, при 37°C и 5% CO₂. Посредством подсчета клеток 400 клеток MDA-MB-436 высевали в каждую лунку 384-луночного планшета и культивировали в течение ночи. Испытываемые соединения (3-кратное градиентное разведение, начиная с 10 самой высокой дозы: 10 мкМ, всего 10 градиентных концентраций) добавляли на 10 следующий день. Кроме того, готовили холостые лунки, содержащие 0,1% ДМСО. Клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 7 д, а затем добавляли детектирующий раствор набора Celltiter Glo и определяли значения хемилюминесценции при помощи 15 устройства для считывания микропланшетов. Значение IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 8. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Эксперимент по ингибированию пролиферации клеток MDA-MB-436 соединениями согласно настоящему изобретению

№ соединения	IC₅₀ (нМ)
Пример сравнения 2	29,2
1	12,2
3	11,1
10	12,1
14	1,9
21	27,8
24	8,3

Примечания: **пример сравнения 2** представлял собой соединение 17 из патента № WO 2009053373, и его получали по способу получения соединения 17.

20 Результаты свидетельствовали, что соединения согласно настоящему изобретению оказывали значительное ингибирующее действие на пролиферацию клеток MDA-MB-436.

4. Оценка двунаправленной проницаемости при помощи клеточной модели MDCK-MDR1

В указанном эксперименте монослойные клетки MDCK-MDR1 инкубировали в 96-луночном планшете Transwell. Буфер переноса, содержащий 1 мкМ испытываемого соединения, добавляли в соответствующую концевую лунку введения на апикальной или базальной стороне, а буфер переноса, содержащий ДМСО, добавляли в соответствующую концевую лунку приема. После инкубирования при 37°C в течение 2 ч клеточный планшет удаляли, образцы (по 50 мкл каждый) собирали с верхнего и нижнего концов и переносили на новый 96-луночный планшет и осаждали белок путем последующего добавления ацетонитрила. Образцы анализировали при помощи ЖХ-МС/МС и определяли концентрацию испытываемого соединения. Данные о концентрации применяли для расчета кажущихся коэффициентов проницаемости для переноса с апикальной стороны на базальную сторону и с базальной стороны на апикальную сторону монослойных клеток для проведения расчета скорости эффлюкса. Целостность монослоя клеток оценивали по эффлюксу Люцифера желтого после инкубирования в течение 2 ч. Результаты по проникновению испытываемого соединения в монослойные клетки MDCK-MDR1 являлись такими, как показано в таблице 4.

Таблица 4. Результаты по проникновению соединения согласно настоящему изобретению в монослойные клетки MDCK-MDR1.

№ соединения	MDCK-MDR1 Papp (A-B) (10^{-6} , см/с)	MDCK-MDR1 Papp (B-A) (10^{-6} , см/с)	Коэффициент эффлюкса
Пример сравнения 1	3,38	43,78	13,06
Соединение 14	16,43	37,33	2,3

Примечания: пример сравнения 1 представлял собой **соединение 25** из J. Med. Chem (2021), 64(19), 14498-14512, и его получали по способу получения соединения 25.

Результаты свидетельствовали, что по сравнению с примером сравнения соединение согласно настоящему изобретению имело более высокую проницаемость клеточной мембраны и более низкую скорость эффлюкса.

5. Фармакокинетическое испытание на мышах

Соответствующее количество испытываемого соединения точно взвешивали и готовили в виде 0,1 мг/мл раствора с 30% ДМСО и 30% HP- β -CD для внутривенной инъекции, а испытываемое соединение готовили в виде 0,1 мг/мл раствора с 0,5% MC для внутрижелудочного введения. Здоровых взрослых самцов ICR-мышей не кормили в

течение ночи, а затем им вводили испытываемое соединение путем внутривенной инъекции (0,5 мг/кг) и внутрижелудочного введения (1 мг/кг). Кровь (антикоагулированную гепарином натрия) отбирали из вены передней конечности в различные моменты времени (0,083 ч, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч) после введения. Образцы крови разделяли

5 путем центрифугирования при 6800 g при 4°C в течение 10 мин с получением плазмы и все образцы хранили при -80°C для последующего испытания. Концентрацию прототипа лекарственного средства в плазме определяли путем ЖХ-МС/МС, а основные фармакокинетические параметры рассчитывали с применением программного обеспечения Phoenix WinNonlin7.0. Результаты представлены в таблице 5.

10 Таблица 5. Фармакокинетические свойства соединения согласно настоящему изобретению у ICR-мышей

№ соединения	Пероральное введение (1 мг/кг)		
	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{0-t} (мкг*ч/мл)	T _{1/2} (ч)
Пример сравнения 1	5,41	47,56	6,25
Соединение 14	13,2	183,33	20,36

Примечания: пример сравнения 1 представлял собой **соединение 25** из J. Med. Chem (2021), 64(19), 14498-14512, и его получали по способу получения соединения 25.

15 Результаты свидетельствовали, что соединение согласно настоящей заявке демонстрировало значительно лучшие фармакокинетические характеристики у мышей по сравнению с примером сравнения.

6. Определение распределения соединений в тканях головного мозга крыс

Соответствующее количество испытываемого соединения точно взвешивали и

20 готовили в виде 0,2 мг/мл раствора с 0,5% МС. Здоровых взрослых самцов крыс линии SD не кормили в течение ночи, а затем им путем внутрижелудочного введения вводили испытываемое соединение (1 мг/кг) или холостой растворитель. Кровь собирали из глазничного венозного сплетения (антикоагулированного ЭДТА-К₂) в различные моменты времени после введения. Затем животных умерщвляли и собирали образцы ткани головного

25 мозга. Образцы крови разделяли путем центрифугирования при 6000 g при 4°C в течение 5 мин с получением плазмы и все образцы хранили при -80°C для последующего испытания. Концентрацию лекарственного соединения в ткани головного мозга определяли путем ЖХ-МС/МС, а образцы ткани головного мозга перед определением гомогенизировали. Основные фармакокинетические параметры рассчитывали с

30 применением некомпартментной модели Winnolin 8.3.

Результаты свидетельствовали, что соединение согласно настоящей заявке проявляло

хорошую способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

7. Фармакодинамическое испытание на трансплантированных опухолях DLD-1 BRCA2^{-/-}

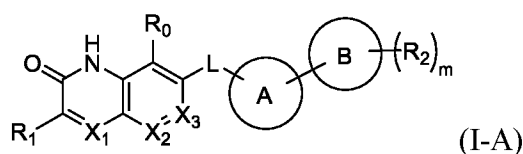
Эпителиальные клетки DLD-1 BRCA2^{-/-} из колоректальной аденокарциномы человека
5 культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% ФБС и 1% раствор пенициллин-
стрептомицина. Когда слияние клеток достигало 80-90%, клетки расщепляли,
центрифугировали и подсчитывали. Матригель и клеточную суспензию равномерно
смешивали в отношении 1:1 и полученную смесь инокулировали подкожно в правый бок
бестимусных BALB/c-мышей в количестве инокуляции 5×10^6 /мышь и объеме инокуляции
10 0,2 мл. Когда опухоли достигали примерно 160 мм³, мышей разделяли в общей сложности
на 6 групп (8 мышей/группа) в зависимости от размера опухоли (в зигзагообразном
порядке): вещество-носитель, пример сравнения 1 (0,1 мг/кг, 1 мг/кг и 10 мг/кг) и
соединение 14 (1 мг/кг и 10 мг/кг). Испытываемое соединение готовили с 0,5% МС и
вводили внутривенно в объеме 10 мл/кг один раз в день в течение в общей сложности
15 28 дней. В процессе введения два раза в неделю измеряли объем опухоли и массу тела
мышей и строили кривые роста опухоли и кривые изменения массы тела мышей. При
последнем введении образцы крови собирали из глазничного венозного сплетения мышей
в разные моменты времени (0 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч) и центрифугировали
с получением плазмы. Затем определяли концентрацию лекарственного средства. Кроме
20 того, во время последнего введения опухоли удаляли у мышей через 1 ч, 6 ч и 24 ч после
введения и измельчали, а затем определяли концентрацию лекарственного средства в
опухолях.

Результаты свидетельствовали, что: по сравнению с примером сравнения соединение
согласно настоящей заявке имело более высокую концентрацию в опухолевой ткани, и
25 соединение согласно настоящей заявке проявляло значительно лучшую эффективность в
модели трансплантированной опухоли по сравнению с примером сравнения.

Конкретные варианты реализации подробно описаны в описании настоящего
изобретения. Специалист в данной области техники должен понимать, что указанные выше
варианты реализации являются иллюстративными и не могут рассматриваться в качестве
ограничений настоящего изобретения. Специалист в данной области техники может
30 осуществлять несколько усовершенствований и модификаций настоящего изобретения, не
отступая от принципа настоящего изобретения, и технические решения, полученные на
основе указанных усовершенствований и модификаций, также попадают в объем охраны
формулы настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой (I-A), или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное соединение:



где:

R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или C_{3-8} гетероциклоалкила, где указанный C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

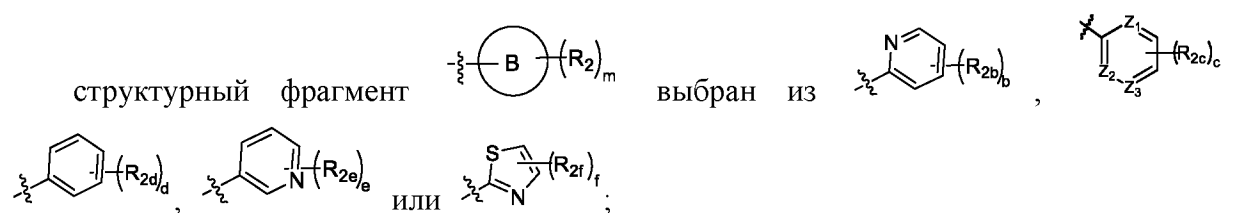
10 R_0 выбран из H, галогена или C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбран из N или CR_X , и по меньшей мере один из X_1 , X_2 и X_3 выбран из N;

15 R_X выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-8} циклоалкила;

L выбран из CH_2 ;

A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, выбранный из 4-12-членного моноциклического кольца, 5-12-членного спирокольца, 4-12-членного конденсированного кольца или 4-12-членного мостикового кольца, где указанный 4-12-членный гетероцикл
20 может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;



R_{2b} могут являться одинаковыми или различными;

R_{2c} могут являться одинаковыми или различными;

25 R_{2d} могут являться одинаковыми или различными;

R_{2e} могут являться одинаковыми или различными;

R_{2f} могут являться одинаковыми или различными;

каждый из R_{2b} , R_{2c} и R_{2f} независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} , C_{1-6} алкила или 4-12-членного гетероцикла, где указанные C_{1-6} алкил и 4-12-членный гетероцикл
30 необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из

галогена, OH и C₁₋₃ алкила, и указанный 4-12-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

каждый из R_{2d} и R_{2e} независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} и C₁₋₆ алкила, где указанный C₁₋₆ алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или OH;

R_{2a} выбран из H, C₁₋₆ алкила, (CH₂)_nC₃₋₈ циклоалкила или (CH₂)_nC₃₋₈ гетероциклоалкила, где указанный C₃₋₈ гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и указанный C₁₋₆ алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

каждый из Z₁, Z₂ и Z₃ независимо выбран из N или C, и по меньшей мере два из Z₁, Z₂ и Z₃ выбраны из N;

n выбран из 0, 1, 2 или 3;

b выбран из 1, 2 или 3;

c выбран из 1, 2 или 3;

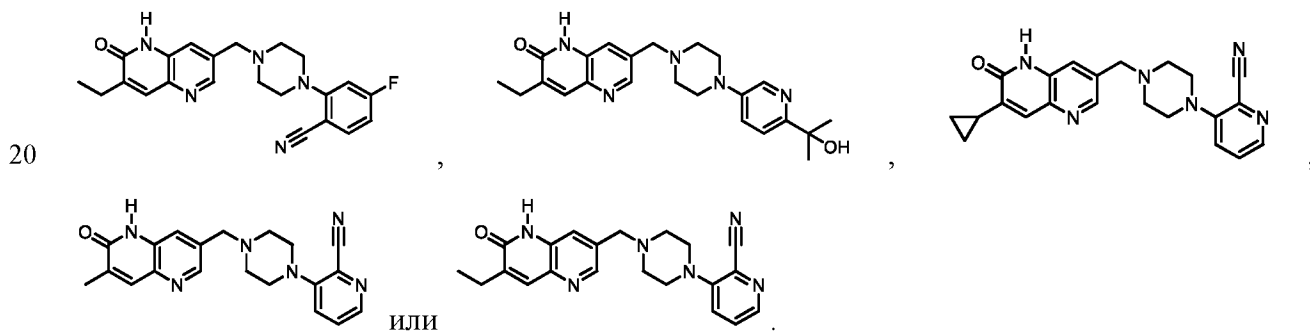
d выбран из 2 или 3;

e выбран из 1, 2 или 3;

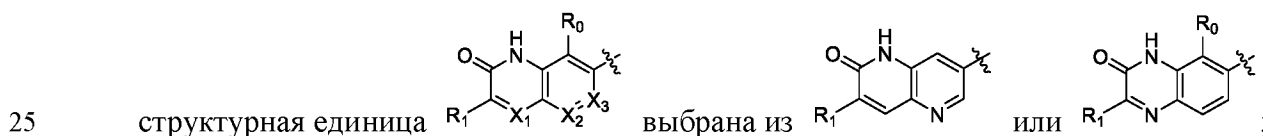
f выбран из 1 или 2,

при условии, что:

соединение, представленное общей формулой (I-A), не представляет собой:

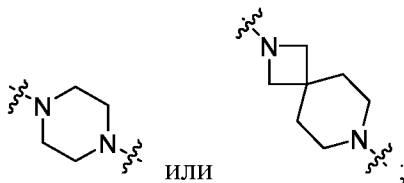


2. Соединение или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное соединение по п. 1, отличающееся тем, что:



R₁ выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила или C₃₋₈ циклоалкила;

R₀ выбран из галогена;



A выбран из

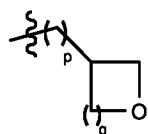
R_{2b} могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_{2b} независимо выбран из CN, галогена, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила или 4-12-членного гетероцикла, где указанные C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси и 4-12-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH и C_{1-3} алкила, и указанный 4-12-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R_{2c} представляет собой CN;

R_{2d} представляет собой CN или галоген;

10 R_{2f} представляет собой CN;

R_{2e} могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_{2e} независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или OH;



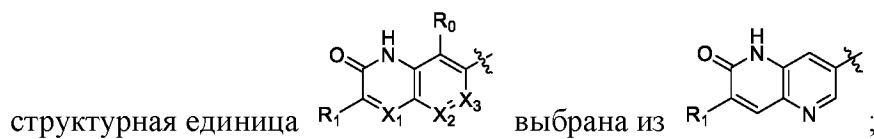
R_{2a} выбран из C_{1-3} алкила или

15 дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

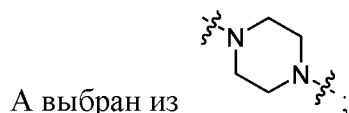
p выбран из 0 или 1;

q выбран из 1 или 2.

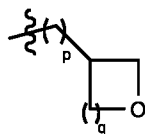
3. Соединение или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или
20 дейтерированное соединение по п. 2, отличающееся тем, что:



R_1 выбран из C_{1-6} алкила или C_{3-8} циклоалкила;



R_{2e} могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_{2e} независимо выбран
25 из CN, OR_{2a} или C_{1-3} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;



R_{2a} выбран из C_{1-3} алкила или --- , где указанный C_{1-3} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена.

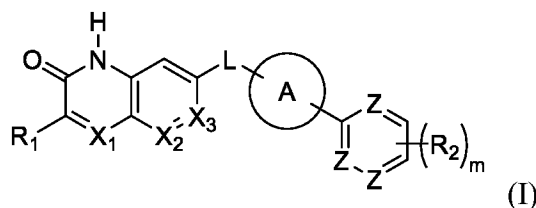
4. Соединение или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное соединение по п. 3, отличающееся тем, что:

R_{2b} выбран из CN, галогена, C_{1-3} алкила или 5-членного гетероцикла, где указанные C_{1-3} алкил и 5-членный гетероцикл необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_{1-3} алкила, и указанный 5-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

10 R_{2c} выбран из CN.

5. Соединение или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное соединение по п. 4, отличающееся тем, что: R_{2b} выбран из CN.

15 6. Соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер:



где:

R_1 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или C_{3-8} гетероциклоалкила, где указанный C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбран из N или CR_X ;

R_X выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-8} циклоалкила;

L выбран из CH_2 ;

25 A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, выбранный из 4-12-членного моноциклического кольца, 5-12-членного спирокольца, 4-12-членного конденсированного кольца или 4-12-членного мостикового кольца, где указанный 4-12-членный гетероцикл может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R_2 могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_2 независимо выбран

из CN, галогена, OR_{2a} или C₁₋₆ алкила;

R_{2a} выбран из H, C₁₋₆ алкила, (CH₂)_nC₃₋₈ циклоалкила или (CH₂)_nC₃₋₈ гетероциклоалкила, где указанный C₃₋₈ гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и указанный C₁₋₆ алкил необязательно дополнительно замещен одним или

5 более заместителями, выбранными из галогена;

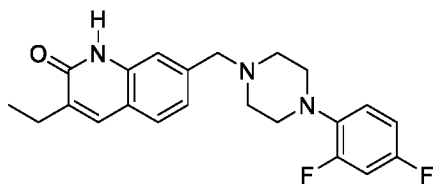
Z могут являться одинаковыми или различными, и каждый из Z независимо выбран из CH или N;

m выбран из 1, 2 или 3;

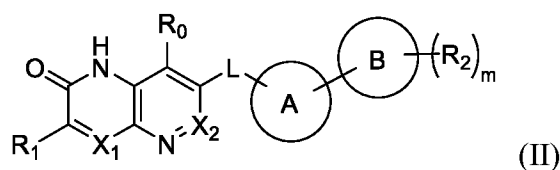
n выбран из 0, 1, 2 или 3,

10 при условии, что:

соединение, представленное общей формулой (I), не представляет собой



7. Соединение, представленное общей формулой (II), или его стереоизомер:



15

где:

R₁ выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₈ циклоалкила или C₃₋₈ гетероциклоалкила, где указанный C₃₋₈ гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

20 R₀ выбран из H, галогена или C₁₋₆ алкила, где указанный C₁₋₆ алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или C₁₋₆ алкила;

каждый из X₁ и X₂ независимо выбран из N или CR_x;

25 R_x выбран из H, галогена, гидроксила, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси или C₃₋₈ циклоалкила;

L выбран из CH₂;

A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, выбранный из 4-12-членного моноциклического кольца, 5-12-членного спирокольца, 4-12-членного конденсированного кольца или 4-12-членного мостикового кольца, где указанный 4-12-членный гетероцикл

может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

V выбран из 6-членного арила или гетероарила, где указанный гетероарил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N;

5 R_2 могут являться одинаковыми или различными, и каждый из R_2 независимо выбран из CN, галогена, OR_{2a} или C_{1-6} алкила;

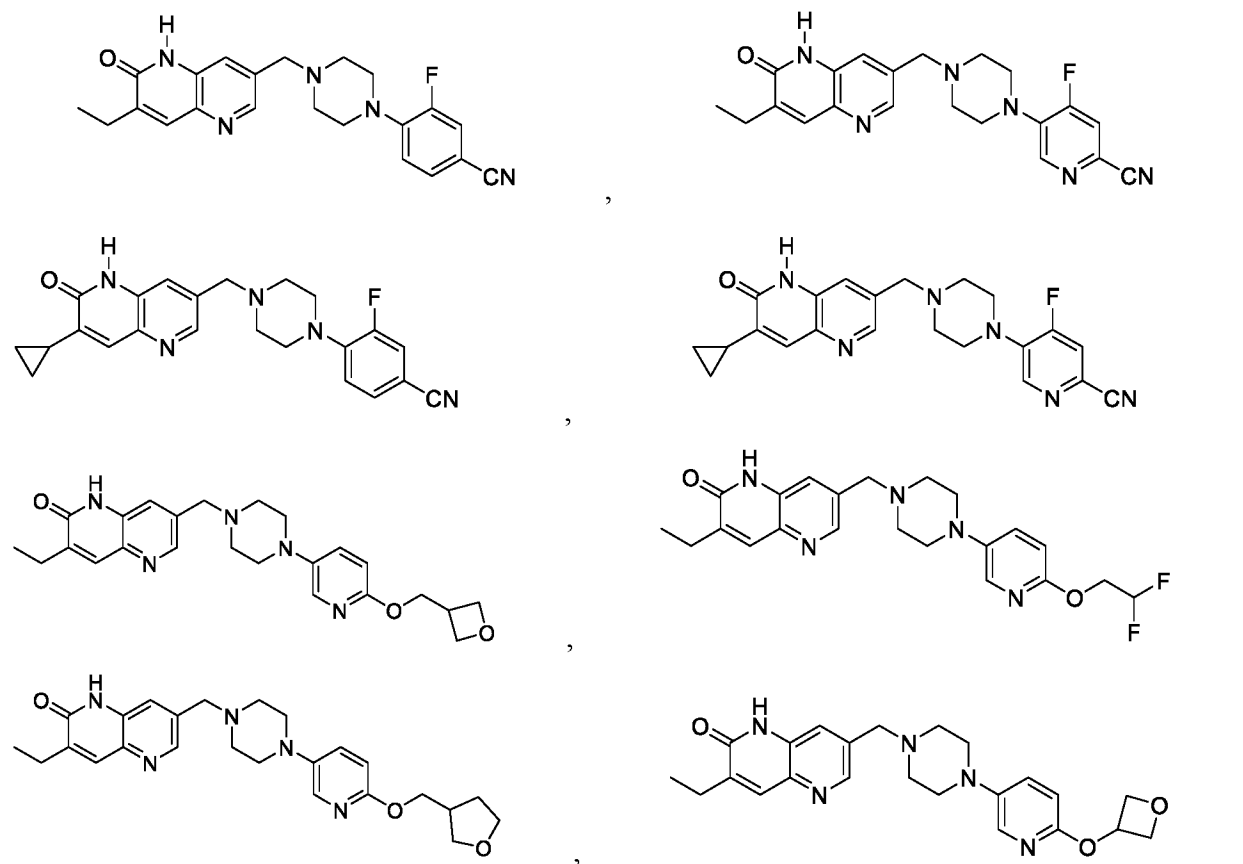
R_{2a} выбран из H, C_{1-6} алкила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила или $(CH_2)_nC_{3-8}$ гетероциклоалкила, где указанный C_{3-8} гетероциклоалкил может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и указанный C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

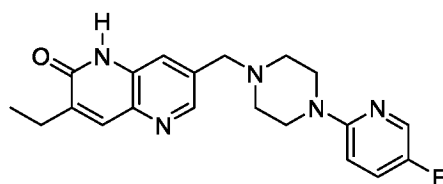
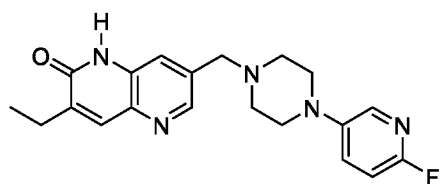
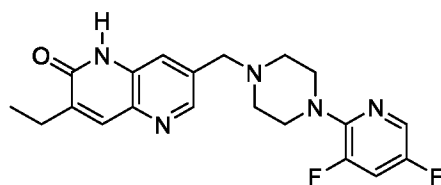
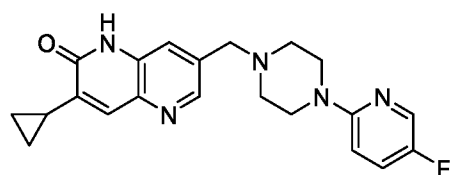
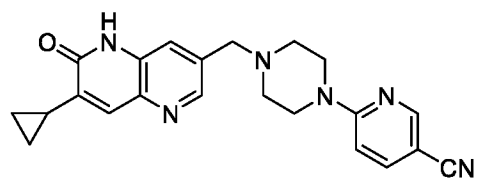
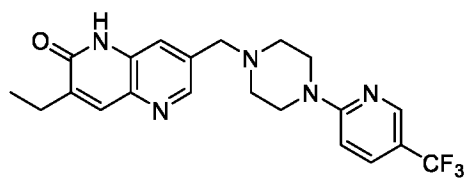
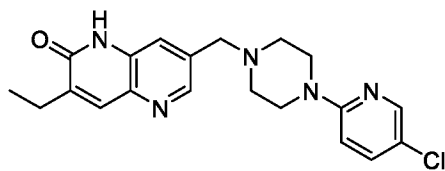
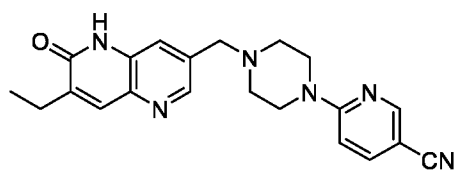
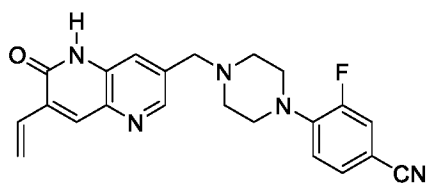
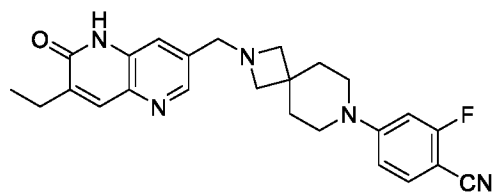
10 Z могут являться одинаковыми или различными, и каждый из Z независимо выбран из CH или N;

m выбран из 1, 2 или 3;

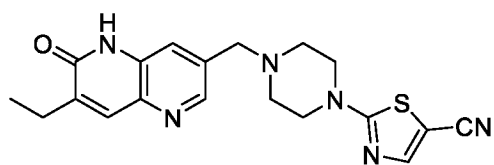
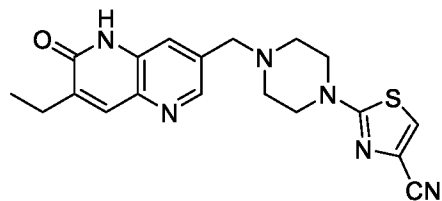
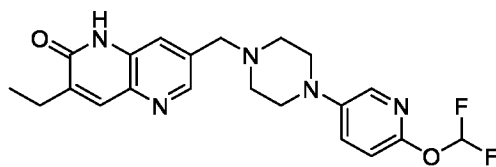
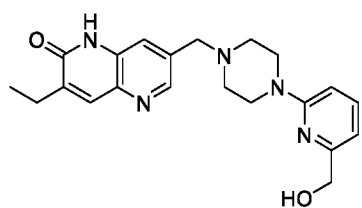
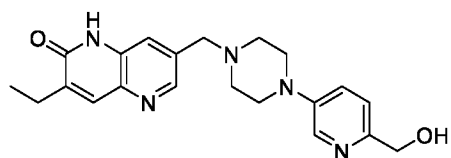
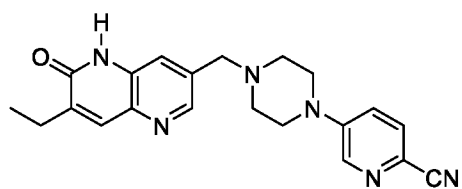
n выбран из 0, 1, 2 или 3.

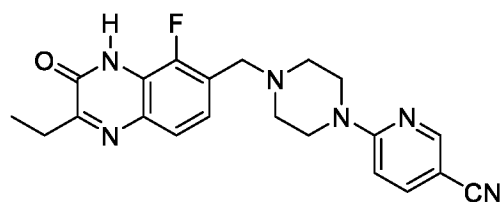
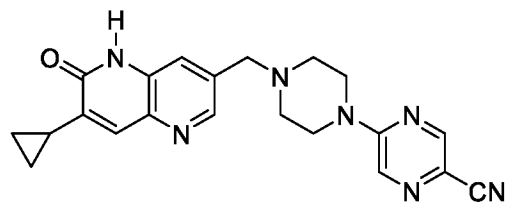
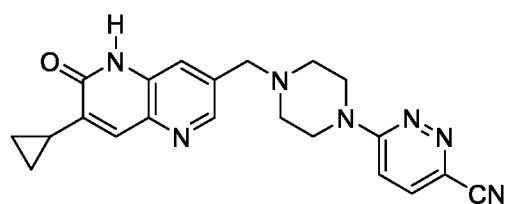
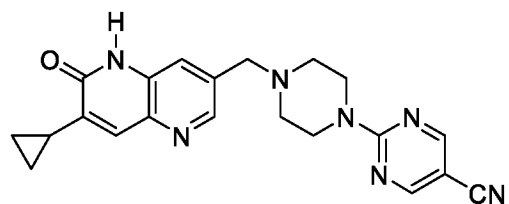
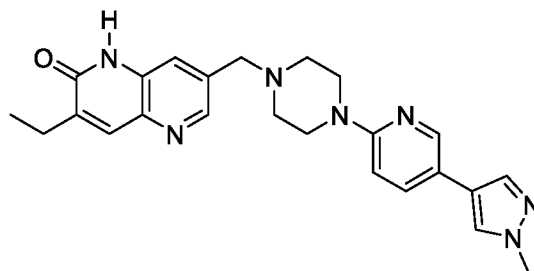
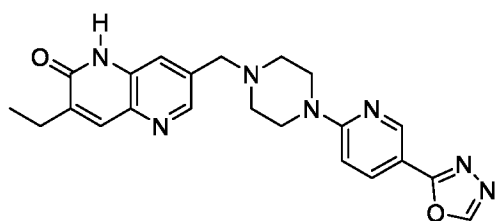
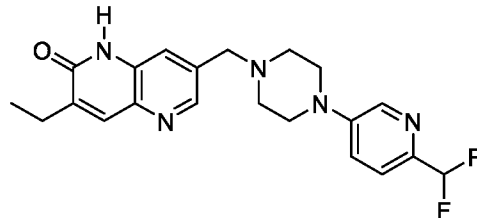
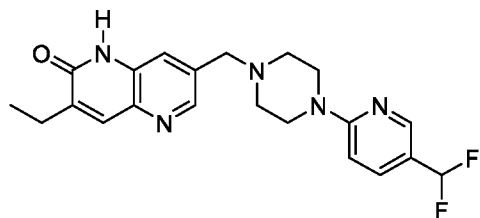
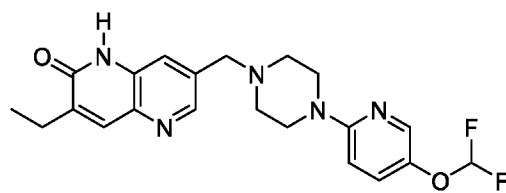
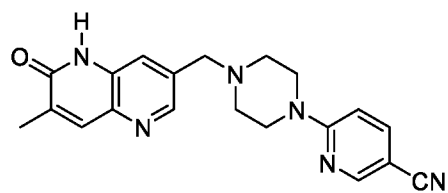
15 8. Соединение или его стереоизомер по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из:





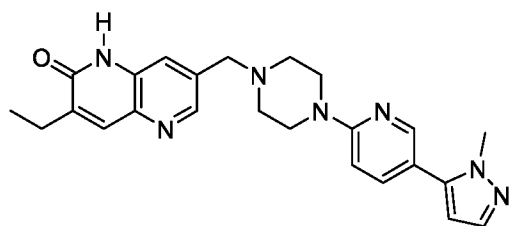
5





5

И



9. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(1) соединение или его стереоизомер по любому из пп. 1-8;

10

(2) необязательно один или более дополнительных активных ингредиентов; и

(3) фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

10. Применение фармацевтической композиции по п. 9 или соединения или его стереоизомера по любому из пп. 1-8 для получения противоопухолевых лекарственных средств.