

DERIVADOS DE HETEROARILO COMO INHIBIDORES DE PARP

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

5

10

La presente invención se refiere a derivados de heteroarilo, a sus formas tautoméricas, a sus estereoisómeros, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a combinaciones con medicamentos adecuados, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a métodos de preparación de derivados de heteroarilo y a su uso como inhibidores de PARP.

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

15

20

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional india número 3111/MUM/2015, presentada el 17 de agosto de 2015, la solicitud de patente provisional india número 3588/MUM/2015, presentada el 21 de septiembre de 2015, y la solicitud de patente provisional india número 201621000832, presentada el 8 de enero de 2016, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines.

25

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

30

La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP; 113 kDa) es una enzima que cataliza la adición de residuos de ADP-ribosa a diversas proteínas diana. La reacción requiere NAD⁺ como sustrato. Se conocen hasta 18 isoformas de PARP. PARP1 y PARP2 son los miembros más estrechamente relacionados [un 60% idéntico en

cuanto a PARP1 se activa mediante SSB (roturas de cadena sencilla) en ADN]. La ADP-ribosilación se produce en los grupos carboxilato de residuos de ácido glutámico o ácido aspártico en proteínas aceptoras y da como resultado la modulación de actividad catalítica e interacciones proteína-proteína de las proteínas diana (por ejemplo, modulación de la estructura de cromatina, síntesis de ADN, reparación de ADN (reparación por escisión de bases o BER), transcripción y/o progresión del ciclo celular. PARP se une a roturas de cadena sencilla así como a roturas de cadena doble de ADN. La unión de PARP a ADN dañado conduce a la activación de la enzima. PARP lleva a cabo la ADP-ribosilación de proteínas implicadas en la reparación de ADN (por ejemplo, BER), incluyendo la suya propia. La automodificación de PARP da como resultado su liberación del ADN lo que permite que la maquinaria de reparación de ADN acceda al sitio de daño de ADN y lleve a cabo el proceso de reparación.

La sobreactivación de PARP conduce a la muerte celular necrótica como resultado del agotamiento de NAD^+ y ATP. Los pacientes con cáncer que se han sometido a radioterapia o se han tratado con agentes quimioterápicos que dañan el ADN (por ejemplo, cisplatino, irinotecán, temozolomida) albergan roturas de cadena de ADN. La activación de PARP en tales casos permite la reparación del ADN dañado, conduciendo por tanto a una resistencia no deseada a los agentes quimioterápicos (y la consiguiente ineficacia). En tal situación, se espera que el tratamiento con un inhibidor de PARP haga que el proceso de reparación sea ineficaz y provoque la muerte celular.

BRCA1 y BRCA2 desempeñan un papel importante en HR (recombinación homóloga). Las roturas de ADN que surgen durante la replicación de ADN sólo pueden repararse mediante HR. La

exposición continua de células deficientes en BRCA1/BRCA2 a inhibidor de PARP da como resultado la acumulación de DSB de ADN, seguida por apoptosis (letalidad sintética). Los cánceres de mama triple negativos (TNBC) también son altamente sensibles a PARP ya que también albergan defectos en la maquinaria de reparación de ADN. Recientemente, también se ha mostrado que células cancerosas deficientes en USP11 y células de cáncer endometrial deficientes en PTEN son sensibles a inhibidores de PARP. Por tanto, los inhibidores de PARP tienen un inmenso potencial para usarse para quimioterapia anticancerígena. [Biochem. J., (1999) 342, 249-268; Ann. Rev. Biochem., 1977, 46:95-116; E. Journal Cancer 4 6 (2010) 9-20].

Adicionalmente, PARP se ha implicado en varios estados patológicos distintos de cáncer. Estos incluyen trastornos tales como accidente cerebrovascular, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, meningitis, infarto de miocardio, miocardiopatía isquémica y otros trastornos relacionados con la vasculatura. En experimentos con animales, ratones PARP^{-/-} demostraron una función motora y de memoria mejoradas tras CCI (impacto cortical controlado) frente a ratones PARP ^{+/+} (J Cereb Blood Flow Metab. 1999, vol. 19. n.º 8, 835).

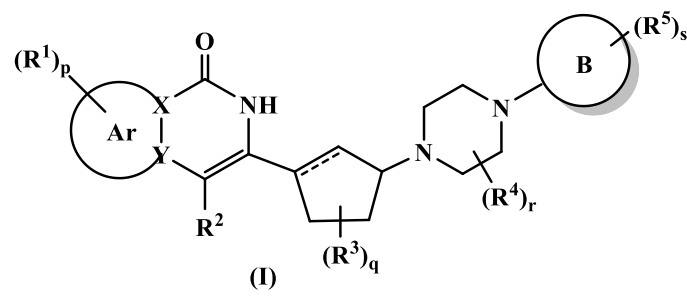
Aunque se han realizado intentos por desarrollar inhibidores de PARP para tratar el cáncer y otras enfermedades, no se ha logrado un tratamiento satisfactorio. Por tanto, existe una necesidad no satisfecha de nuevos inhibidores de PARP y régimen de tratamiento con los mismos.

Las publicaciones de solicitud de patente internacional WO2002/090334, WO2002/036576, WO 2003/055865,

WO2002/094790, WO2003/063874, WO2013/143663, WO2014/009872 y WO2016/012956 describen determinados inhibidores de PARP.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su combinación con medicamentos adecuados, su composición farmacéutica y su uso como inhibidor de PARP,



en la que,

----- es un enlace o bien sencillo o bien doble;

X e Y representan independientemente carbono o nitrógeno;
el anillo Ar se selecciona de

- a) un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, siendo X e Y carbono; y
- b) un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que tanto X como Y no se seleccionan como nitrógeno al mismo tiempo;

R^1 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-OH$ y $-OCH_3$;

R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -NH₂, -N(H)CH₃, -OH, -OCH₃, ciclopropilo sustituido o no sustituido y alquilo sustituido o no sustituido;

R³ se selecciona independientemente en cada caso de halógeno y alquilo sustituido o no sustituido, o dos R³ en el mismo carbono forman un oxo (=O), o dos grupos R³ junto con el/los átomo(s) de carbono al/a los que están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido;

R⁴ se selecciona independientemente en cada caso como alquilo sustituido o no sustituido, o dos R⁴ en el mismo carbono forman un oxo (=O), o dos grupos R⁴ junto con el/los átomo(s) de carbono al/a los que están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido;

el anillo B se selecciona de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, C(=O)R^{1a}, -C(=O)OR^{1b}, -C(=O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1d}R^{1e} y -OR^{1f};

R^{1a} se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^{1d} y R^{1e} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -C(=O)alquilo, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^{1f} se selecciona de hidrógeno, -C(=O)alquilo, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

p se selecciona de 0, 1 y 2;

q se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

r se selecciona de 0, 1, 2 y 3; y

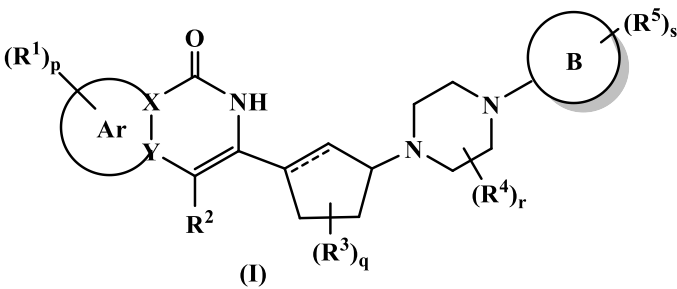
s se selecciona de 0, 1, 2 y 3.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno que responde a la inhibición de actividad PARP en un mamífero que padece el mismo, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su combinación con medicamentos adecuados, su composición farmacéutica, procedimientos y productos intermedios para la preparación del compuesto anterior,



en la que,

----- es un enlace o bien sencillo o bien doble;

X e Y representan independientemente carbono o nitrógeno;

el anillo Ar se selecciona de

- a) un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, siendo X e Y carbono; y

b) un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que tanto X como Y no se seleccionan como nitrógeno al mismo tiempo;

5 R^1 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-OH$ y $-OCH_3$;

10 R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, ciclopropilo sustituido o no sustituido y alquilo sustituido o no sustituido;

15 R^3 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno y alquilo sustituido o no sustituido, o dos R^3 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^3 junto con el/los átomo(s) de carbono al/a los que están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido;

20 R^4 se selecciona independientemente en cada caso como alquilo sustituido o no sustituido, o dos R^4 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^4 junto con el/los átomo(s) de carbono al/a los que están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido;

el anillo B se selecciona de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

25 R^5 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, $C(=O)R^{1a}$, $-C(=O)OR^{1b}$, $-C(=O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1d}R^{1e}$ y $-OR^{1f}$;

R^{1a} se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

30 R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^{1d} y R^{1e} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-C(=O)$ alquilo, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^{1f} se selecciona de hidrógeno, $-C(=O)$ alquilo, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

p se selecciona de 0, 1 y 2;

q se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

r se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

s se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

cuando el “alquilo” está sustituido, está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=O$), halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, $-OR^{6b}$, $-SO_2R^{6a}$, $-C(=O)OR^{6a}$, $-OC(=O)R^{6a}$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(alquil)R^6$, $-N(H)C(=O)R^{6a}$, $-N(H)R^6$ y $-N(alquil)R^6$;

cuando el “cicloalquilo” y “carbociclo” están sustituidos, cada uno está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=O$), halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, heterociclilo, $-OR^{6b}$, $-SO_2R^{6a}$, $-C(=O)OR^{6a}$, $-OC(=O)R^{6a}$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(alquil)R^6$, $-N(H)C(=O)R^{6a}$, $-N(H)R^6$ y $-N(alquil)R^6$;

cuando el “heterociclo” está sustituido, está sustituido o bien en uno o más átomos de carbono de anillo o bien en uno o más heteroátomos de anillo, y cuando está sustituido en átomo(s) de carbono de anillo, está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=O$), halógeno, ciano, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, $-OR^6$, $-SO_2(alquil)$, $-C(=O)O(alquil)$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(alquil)R^6$, $-N(H)C(=O)(alquil)$, $-N(H)R^6$ y $-N(alquil)_2$; y cuando el grupo heterocíclico está sustituido en átomo(s) de nitrógeno de anillo, está sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo,

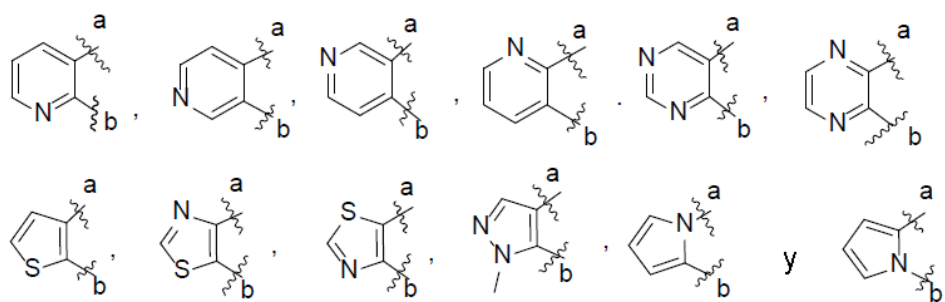
alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -SO₂(alquil), -C(=O)(alquil), C(=O)O(alquil), -C(=O)N(H)R⁶ y -C(=O)N(alquil)R⁶;

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo;

5 cada R^{6a} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo; y

R^{6b} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo.

10 En una realización, el anillo Ar es



en el que a y b representan los puntos de unión de los restos C=O y CR₂ del anillo de dihidropiridinona adyacente.

15 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y -NH₂.

20 En otra realización, R¹ se selecciona independientemente en cada caso de flúor, metilo y amino.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, p es 0 ó 1.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R² se selecciona de hidrógeno, nitro y alquilo sustituido o no sustituido.

25

En otra realización, R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro y metilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, q es 0.

5

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^4 se selecciona independientemente en cada caso como alquilo sustituido o no sustituido, o dos R^4 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido.

10

En otra realización, R^4 se selecciona independientemente en cada caso como metilo, o dos R^4 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

15

En cualquiera de las realizaciones anteriores, r se selecciona de 0, 1 y 2.

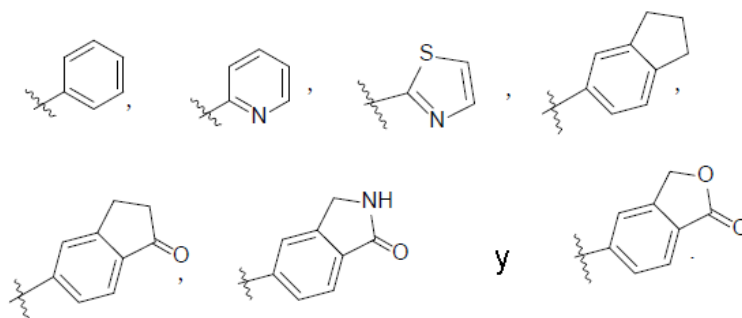
20

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el anillo B se selecciona de arilo y heteroarilo.

En una realización, el anillo B se selecciona de fenilo, piridinilo, tiazolilo, 2,3-dihidro-inden-5-ilo, 2,3-dihidro-1-indenon-5-ilo, 1-isoindolinon-5-ilo y 2,3-dihidro-1-isobenzofuranon-5-ilo.

25

Más particularmente, el anillo B se selecciona de

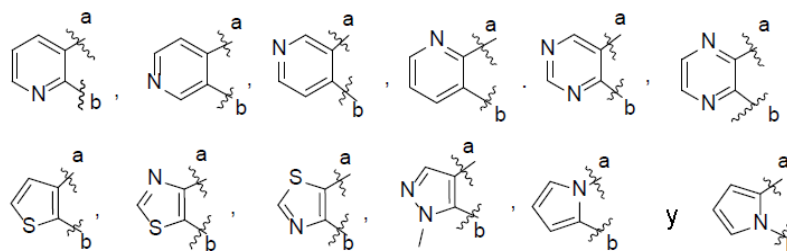


En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^5 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, $C(=O)R^{1a}$, -
 $C(=O)OR^{1b}$, $-C(=O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1d}R^{1e}$ y $-OR^{1f}$, en el que R^{1a} es alquilo
sustituido o no sustituido; R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno
independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
 R^{1d} y R^{1e} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno
y alquilo sustituido o no sustituido; y R^{1f} es alquilo sustituido o no
sustituido.

En otra realización, R^5 se selecciona independientemente en
cada caso de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilo, $-C(=O)CH_3$, -
 $C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-NHCH_3$ y $-OCH_3$.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, s se selecciona
de 0, 1 y 2.

En otra realización, el anillo Ar es



en el que a y b representan los puntos de unión de los restos
 $C=O$ y CR_2 del anillo de dihidropiridinona adyacente;

R^1 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y $-NH_2$;

R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro y alquilo sustituido o no sustituido;

5 R^4 se selecciona independientemente en cada caso como alquilo sustituido o no sustituido, o dos R^4 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

10 el anillo B se selecciona de arilo y heteroarilo;

R^5 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, $C(=O)R^{1a}$, $-C(=O)OR^{1b}$, $-C(=O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1d}R^{1e}$ y $-OR^{1f}$, en el que R^{1a} es alquilo sustituido o no sustituido; R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; R^{1d} y R^{1e} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; y R^{1f} es alquilo sustituido o no sustituido;

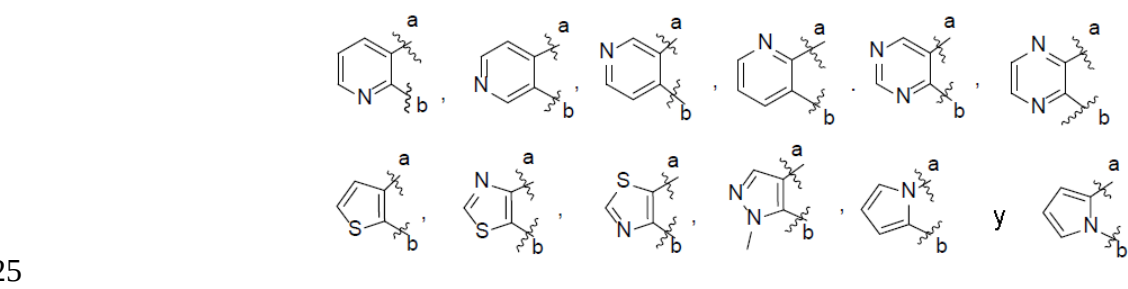
20 p es 0 ó 1;

q es 0;

r se selecciona de 0, 1 y 2; y

s se selecciona de 0, 1 y 2.

En aún otra realización, el anillo Ar es



en el que a y b representan los puntos de unión de los restos $C=O$ y CR_2 del anillo de dihidropiridinona adyacente;

R^1 se selecciona independientemente en cada caso de flúor, metilo y amino;

R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro y metilo;

R^4 se selecciona independientemente en cada caso como metilo, o dos R^4 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano;

el anillo B se selecciona de fenilo, piridinilo, tiazolilo, 2,3-dihidro-inden-5-ilo, 2,3-dihidro-1-indenon-5-ilo, 2,3-dihidro-1-isobenzofuranon-5-ilo y 1-isoindolinon-5-ilo;

R^5 se selecciona independientemente en cada caso de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilo, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-NH(CH_3)$ y $-OCH_3$;

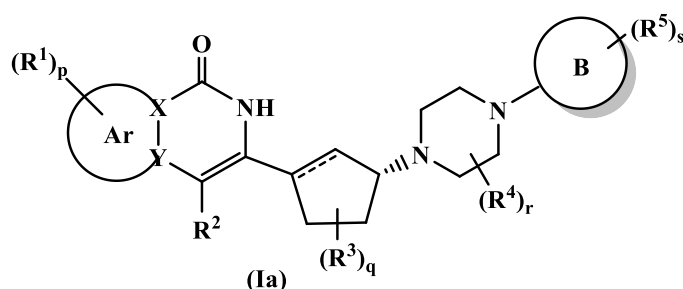
p es 0 ó 1;

q es 0;

r se selecciona de 0, 1 y 2; y

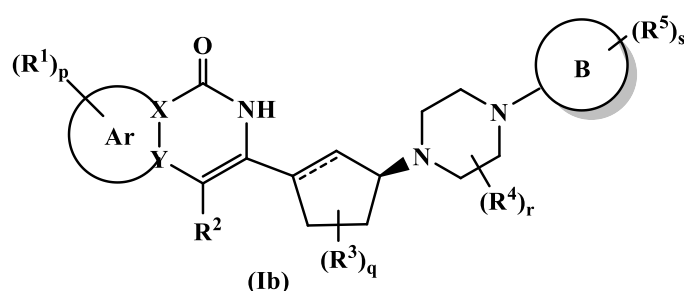
s se selecciona de 0, 1 y 2.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (Ia):



en la que R^1 - R^5 , el anillo Ar, el anillo B, X, Y, p, q, r y s son tal como se definieron en la fórmula (I).

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (Ib):



en la que R^1 - R^5 , el anillo Ar, el anillo B, X, Y, p, q, r y s son tal como se definieron en la fórmula (I).

Los términos generales usados en la fórmula pueden definirse de la siguiente manera; sin embargo, no debe interpretarse que el significado mencionado limite el alcance del término en sí mismo.

El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 20 átomos de carbono. Preferiblemente, el grupo alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, el grupo alquilo contiene hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término “alquilo sustituido”, tal como se definió anteriormente en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=O$), halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, $-OR^{6b}$, $-SO_2R^{6a}$, $-C(=O)OR^{6a}$, $-OC(=O)R^{6a}$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)N(alquil)R^6$, $-N(H)C(=O)R^{6a}$, $-N(H)R^6$ y $-N(alquil)R^6$; cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo; cada R^{6a} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo,

cicloalquenilo y heterociclilo; y R^{6b} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo.

5 El término “perhaloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el presente documento en el que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos por halógeno. El grupo perhaloalquilo se muestra a modo de ejemplo mediante
10 trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

Los términos “cicloalquilo” y “carbociclo” tal como se usan en el presente documento, significan un sistema de anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene desde 3 hasta 14
15 átomos de carbono, preferiblemente anillo cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillo bicíclicos incluyen un sistema de anillo monocíclico condensado a través de un
20 enlace con otro sistema cíclico que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los anillos bicíclicos también incluyen sistemas espirocíclicos en los que el segundo anillo se anilla en un único átomo de carbono. Los sistemas de anillo bicíclicos también se muestran a modo de ejemplo mediante un sistema de anillo monocíclico
25 puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos mediante un puente de alquileo. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y
30 biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[3.2.0]heptanos, octahidro-1H-indeno,

espiro[2.5]octano, espiro[4.5]decano, espiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,1'-ciclopentano], hexahidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-pentaleno]. Los sistemas de anillo tricíclicos son los sistemas en los que los sistemas bicíclicos tal como se describieron anteriormente se anillan adicionalmente con un tercer anillo, que puede ser un anillo alicíclico o anillo aromático. También se muestran a modo de ejemplo sistemas de anillo tricíclicos mediante un sistema de anillo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están unidos mediante un enlace o un puente de alquileo. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano).

El término "alquileo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "cicloalquileo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

Los términos "cicloalquilo sustituido" o "carbociclo sustituido" tal como se definieron anteriormente en el presente documento son un grupo cicloalquilo que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquileo, perhaloalquilo, heterociclilo, -OR^{6b}, -SO₂R^{6a}, -C(=O)OR^{6a}, -OC(=O)R^{6a}, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)N(alquil)R⁶, -N(H)C(=O)R^{6a}, -N(H)R⁶ y -N(alquil)R⁶; cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquileo, cicloalquilo, cicloalquileo y heterociclilo; cada R^{6a} se selecciona independientemente de alquilo, alquileo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquileo y heterociclilo; y R^{6b} se selecciona de hidrógeno,

alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo.

Los términos “heterociclo” o “heterocíclico” tal como se usan en el presente documento, significan un grupo “cicloalquilo” en el que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de N, S y O. El heterociclo puede estar conectado al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono y/o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin-sulfona), tiopiranilo y tritianilo. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. Los términos “heterociclo” o “heterocíclico” también incluyen sistemas heterocíclicos puenteados y espiro tales como azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[3.3.1]nonano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 6-azaspiro[2.5]octan-6-ilo, 5-azaspiro[2.5]octan-5-ilo, 4-azaspiro[2.4]heptan-4-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y similares.

Los términos “heterociclo sustituido” o “heterocíclico sustituido” tal como se definieron anteriormente en el presente documento, están cada uno de ellos sustituidos o bien en un átomo de carbono de anillo o bien en un heteroátomo de anillo, y cuando están sustituidos en un(os) átomo(s) de carbono de anillo, están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, -OR⁶, -SO₂(alquil), -C(=O)O(alquil), -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)N(alquil)R⁶, -N(H)C(=O)(alquil), -N(H)R⁶ y -N(alquil)₂; y cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un(s) átomo(s) de nitrógeno de anillo, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -SO₂(alquil), -C(=O)(alquil), C(=O)O(alquil), -C(=O)N(H)R⁶ y -C(=O)N(alquil)R⁶; en el que cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo.

El término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y similares. El término “arilo” tal como se usa en el presente documento también incluye hidrocarburos aromáticos parcialmente saturados, bicíclicos y tricíclicos, opcionalmente sustituidos con oxo (=O), por ejemplo, tetrahidro-naftaleno, 2,3-dihidro-inden-5-ilo y 2,3-dihidro-1-indenon-5-ilo.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo de 5-14 miembros, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene 1-4 heteroátomos de anillo

seleccionados de O, N o S, y siendo los átomos de anillo restantes carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique lo contrario), en el que al menos un anillo en el sistema de anillo es aromático. Por tanto, el término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, también incluye un sistema de anillo aromático, parcialmente saturado, de 5-14 miembros, bicíclico y tricíclico, que tiene 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N o S, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con oxo (=O). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolizinilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2.3]pirimidinilo, pirazolo[3.4]pirimidinilo, y benzo(b)tienilo, 2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1.4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-1-isobenzofuranon-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo, 1-isoindolinon-5-ilo, benzo[1.3]dioxol-4-ilo, benzo[1.3]dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzotien-4-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo y similares.

El término “oxo” significa un oxígeno divalente (=O) unido al grupo original. Por ejemplo, un oxo unido a carbono forma un

carbonilo, un oxo sustituido en ciclohexano forma una ciclohexanona, y similares.

El término “anillado” significa que el sistema de anillo en consideración está o bien anillado con otro anillo en un(os) átomo(s) de carbono del sistema cíclico o bien a través de un enlace del sistema cíclico como en el caso de sistemas de anillo condensados o espiro.

El término “puenteado” significa que el sistema de anillo en consideración contiene un puente de alquileo que tiene de 1 a 4 unidades de metileno que unen dos átomos de anillo no adyacentes.

Siempre que se indica un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo de C₁ a C₂₀, alqueno de C₂ a C₂₀, etc.), se contempla específicamente que también puede usarse cualquier subintervalo o número individual de átomos de carbono que se encuentra dentro del intervalo indicado. Por tanto, por ejemplo, la mención de un intervalo de 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, de C₁ a C₆), 2-6 átomos de carbono (por ejemplo, de C₂ a C₆), 3-6 átomos de carbono (por ejemplo, de C₃ a C₆), tal como se usa con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, alqueno, etc.) al que se hace referencia en el presente documento abarca y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5 y/o 6 átomos de carbono, según sea apropiado, así como cualquier subintervalo de los mismos (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, según sea apropiado).

Según una realización, la invención proporciona un compuesto, su forma tautomérica, sus estereoisómeros, racematos y sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describió anteriormente en el presente documento en el que el compuesto de

fórmula general (I) se selecciona de:
(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1);

(R)-4-(4-(3-(3-fluoro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 2);

(R)-7-(3-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 3);

(S)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 4);

(S)-4-(4-(3-(3-fluoro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 5);

(R)-4-(4-(3-(2-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 6);

(R)-4-(4-(3-(3-amino-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 7);

(R)-4-(4-(3-(8-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 8);

(R)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9);

(S)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 10);

4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11);

4-(4-((1R,3R/3S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 12);

- (R)-4-(2-oxo-4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 13);
- 4-((R)-3-metil-4-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14);
- 5 4-((R)-3-metil-4-((S/R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 15);
- 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16);
- 10 4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 17);
- (R)-N-metil-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 18);
- 15 (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 19);
- (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzoato de etilo (compuesto 20);
- (R)-7-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 21);
- 20 (R)-7-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 22);
- (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 23);
- 25 (R)-7-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 24);
- (R)-7-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 25);
- (R)-7-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 26);
- 30

(R)-7-(3-(4-(4-(metilamino)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 27);

(R)-7-(3-(4-(4-acetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 28);

5 (R)-7-(3-(4-(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 29);

(R)-7-(3-(4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 30);

10 (R)-7-(3-(4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 31);

(R)-7-(3-(4-(1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 32);

(R)-7-(3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 33);

15 (R)-6-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 34);

(R)-2-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo (compuesto 35);

20 (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 36);

(R)-4-(4-(3-(8-oxo-7,8-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 37);

(R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,7-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 38);

25 (R)-7-(3-(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 39);

(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 40);

30 (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 41);

(R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 42);

(R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 43);

5 (R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 44);

(S)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 45);

10 (S)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 46);

(R)-6-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (compuesto 47);

(R)-6-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (compuesto 48);

15 (R)-N-metil-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 49);

(R)-6-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 50);

20 (R)-6-(3-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (compuesto 51);

(R)-3-fluoro-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 52);

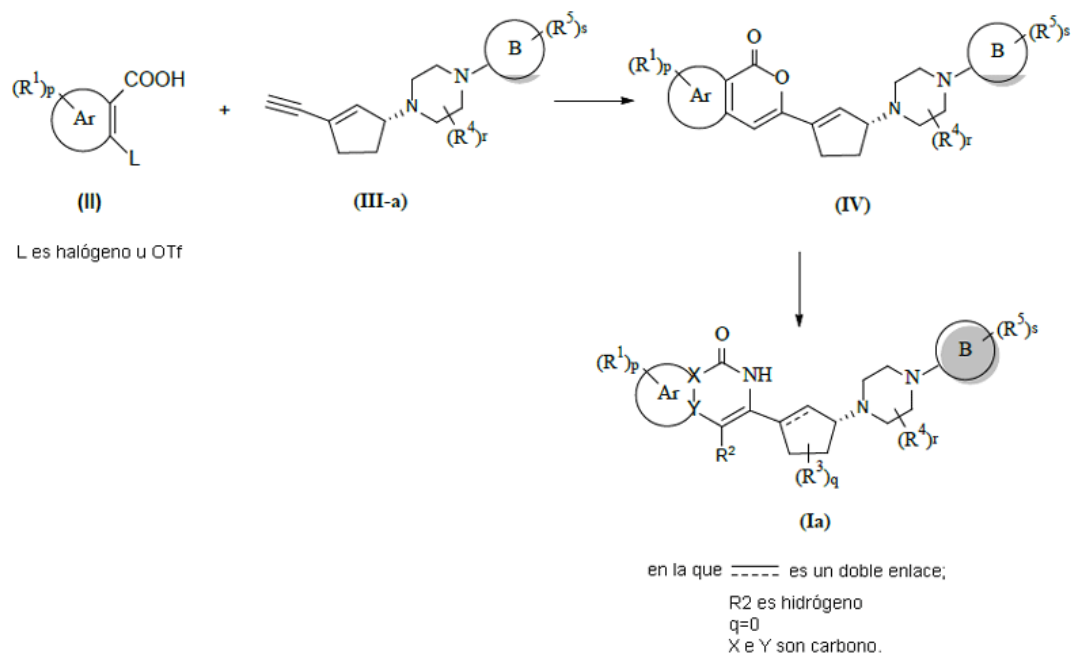
(R)-4-(4-(3-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 53);

25 (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrollo[1,2-c]pirimidin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 54);

(R)-3-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)pirrollo[1,2-c]pirimidin-1(2*H*)-ona (compuesto 55); y

30 (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 56).

Según una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) en la que todos los símbolos son tal como se definieron anteriormente, pueden prepararse mediante métodos facilitados en los esquemas 1-15 y los ejemplos. A continuación se muestran procedimientos representativos, sin embargo; estos métodos de síntesis no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera, que se encuentra en el grupo completo descrito por el compuesto de fórmula (I) tal como se dio a conocer anteriormente en el presente documento.



Esquema 1

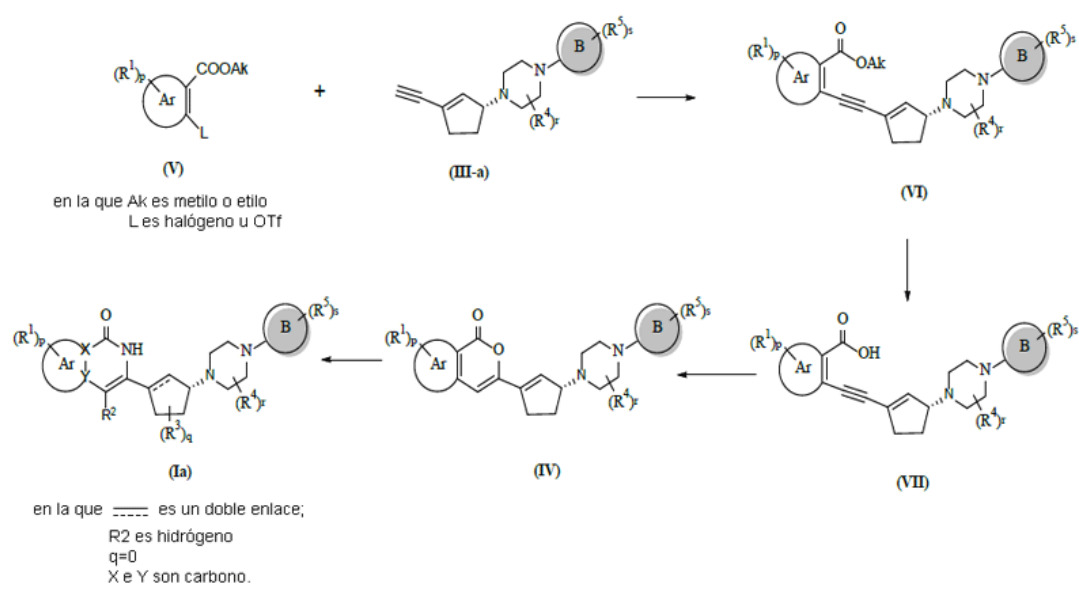
El esquema 1 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula representada como (Ia) según una realización. Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R² es hidrógeno, q = 0, ----- es un doble enlace, X e Y son carbono, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III-a), en la que R⁴ y R⁵ son tal como se definieron en la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (II), en la que L es halógeno o trifluorometanosulfonato (OTf), y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), se someten a acoplamiento de Sonogashira con compuestos de fórmula (III-a) en la que R⁴ y R⁵ se definieron anteriormente en la fórmula (I), seguido por ciclación *in situ* para obtener los compuestos de fórmula (IV). El acoplamiento de Sonogashira puede llevarse a cabo en diferentes condiciones de acoplamiento y en un disolvente o disolventes adecuados, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo, un hidrocarburo aromático tal como xileno, tolueno o benceno, un disolvente de tipo éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o N-metil-2-pirrolidinona, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, trietilamina, dietilisopropilamina, diisopropiletilamina o similares, y un catalizador de paladio tal como diclorhidrato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) [(PPh₃)₂PdCl₂], diacetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) [(PPh₃)₂Pd(OAc)₂] en combinación con una cantidad cocatalítica de yoduro de cobre (I) (CuI), tal como se conoce bien en la técnica (artículo de revisión de R. Chinchilla y C. Nejera; Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 5084) a una temperatura de 0-120°C a lo largo de un periodo de 1-12 h para dar compuestos de fórmula (IV). Preferiblemente, la reacción de Sonogashira se lleva a cabo en acetonitrilo anhidro en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), usando diisopropiletilamina o trietilamina como base a 60-65°C bajo nitrógeno durante 3 h.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden tratarse con amoniaco para obtener compuestos de fórmula (Ia); en la que R² es hidrógeno, q = 0, ===== es un doble enlace, X e Y son carbono, y todos

los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I).
 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de
 amoniaco metanólico a 85°C durante 3 h.

5 Los compuestos de fórmula (Ib), en la que R² es hidrógeno, q =
 0, ===== es un doble enlace, X e Y son carbono, y todos los demás
 símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden
 prepararse a partir de compuestos de fórmula (III-b), en la que R⁴ y
 R⁵ son tal como se definieron en la fórmula (I), usando un
 10 procedimiento similar tal como se describió en el esquema 1.



Esquema 2

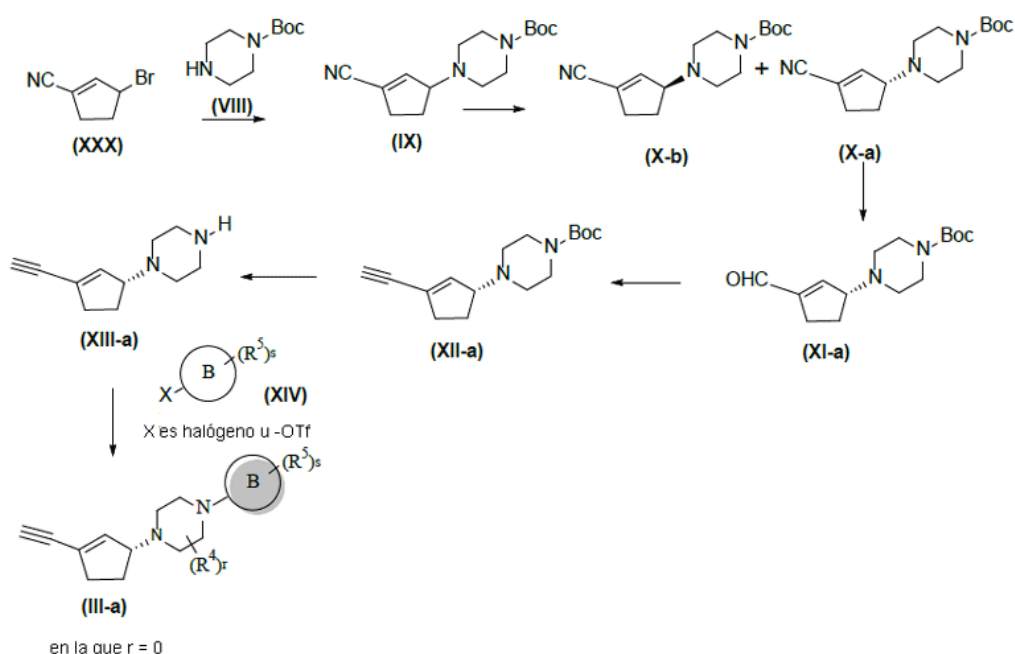
15 El esquema 2 muestra un método de preparación de
 compuestos de fórmula (Ia) según una realización. Los compuestos
 de fórmula (Ia), en la que R² es hidrógeno, q = 0, ===== es un doble
 enlace, X e Y son carbono, y todos los demás símbolos son tal como
 se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de
 compuestos de fórmula (III-a), en la que R⁴ y R⁵ son tal como se
 20 definieron en la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (V), en la que L es halógeno o trifluorometanosulfonato (OTf), y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), se someten a acoplamiento de Sonogashira con compuesto de fórmula (III-a), en la que R⁴ y R⁵ se definieron anteriormente en la fórmula (I), para obtener compuestos de fórmula (VI). Preferiblemente, la reacción de Sonogashira se lleva a cabo en acetonitrilo anhidro en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), usando diisopropiletilamina o trietilamina como base a 60-80°C bajo nitrógeno durante 3-18 horas.

Los compuestos de fórmula (VI), en la que todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), se hidrolizan usando hidróxido de sodio en agua y metanol para obtener compuestos de fórmula (VII); y se ciclan adicionalmente para obtener compuestos de fórmula (IV) usando un ácido de Lewis tal como ácido trifluorometanosulfónico.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden tratarse con amoniaco para obtener compuestos de fórmula (Ia); en la que R² es hidrógeno, q = 0, ===== es un doble enlace, X e Y son carbono, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de amoniaco metanólico a 85°C durante 3 h.

Los compuestos de fórmula (Ib), en la que R² es hidrógeno, q = 0, ===== es un doble enlace, X e Y son carbono, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III-b), en la que R⁴ y R⁵ son tal como se definieron en la fórmula (I), usando un procedimiento similar tal como se describió en el esquema 2.



Esquema 3

El esquema 3 muestra un método de preparación de compuestos enantioméricamente puros de fórmula (III-a). Los compuestos de fórmula (III-a), en la que $r = 0$ y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I), pueden prepararse a partir de un compuesto (IX). El compuesto (IX) se prepara a partir del compuesto (XXX) y (VIII) según el procedimiento notificado en el documento WO20149872.

El compuesto racémico de fórmula (IX) puede someterse a HPLC quiral preparativa para separar dos enantiómeros, compuesto (X-b) y compuesto (X-a). El compuesto enantioméricamente puro de fórmula (III-a) puede sintetizarse partiendo del compuesto enantioméricamente puro de fórmula (X-a).

El compuesto de fórmula (X-a) puede tratarse con hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL-H) en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, cloroformo, diclorometano o similares, a una temperatura de -78°C a

50°C a lo largo de un periodo de 1-16 h para dar un compuesto de fórmula (XI-a).

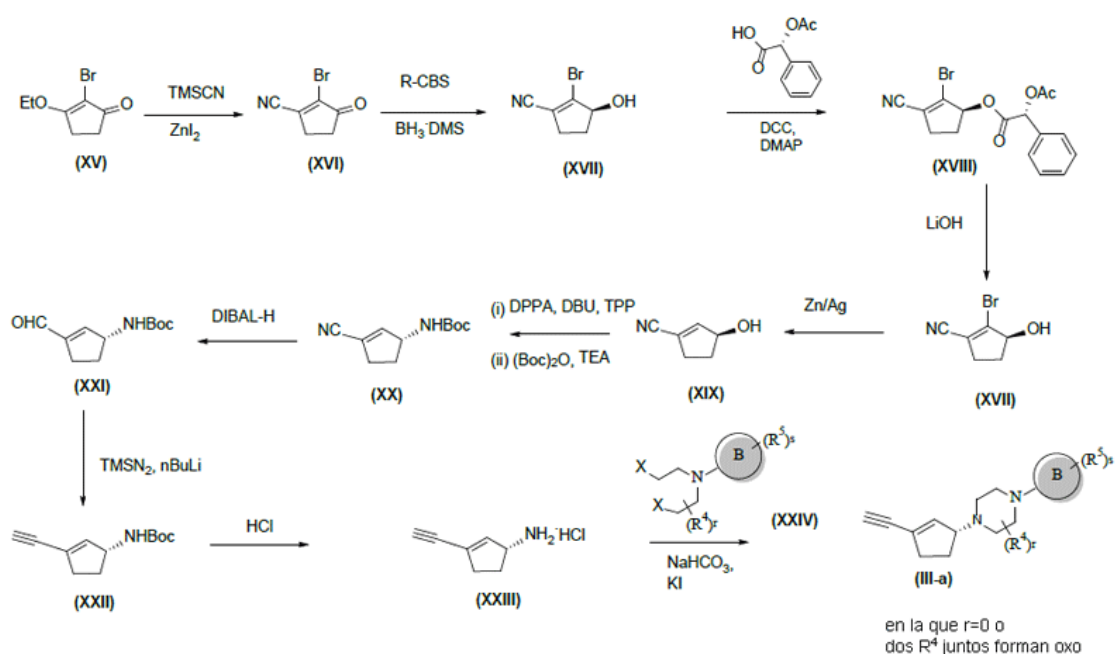
El compuesto de fórmula (XI-a) puede tratarse con disolución de trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter o en hexano) en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano o similares, en presencia de base n-butil-litio o similares a una temperatura de -78°C a 50°C a lo largo de un periodo de 1-20 h para dar un compuesto de fórmula (XII-a).

El compuesto de fórmula (XII-a) se somete a desprotección de grupo protector de N para obtener un compuesto de fórmula (XIII-a). La reacción de desprotección de grupos protectores de N puede llevarse a cabo usando procedimientos convencionales usados generalmente en la química de síntesis orgánica o se conocen bien en la bibliografía, por ejemplo, Greene T.W. *et al.*, 1999. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en diclorometano usando ácido clorhídrico en 1,4-dioxano.

El compuesto de fórmula (XIII-a) se hace reaccionar con los compuestos de fórmula (XIV), en la que X= F, Cl, Br, I u OTf, o bien en condiciones de reacción de sustitución nucleófila o bien en método de acoplamiento de Buchwald para obtener los compuestos de fórmula (III-a), en la que r=0 y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, metanol o etanol en presencia de una base tal como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina o similares, a una temperatura de 25°C-150°C a lo largo de un periodo de 30 min a 20 h para obtener los compuestos de fórmula (III-a). Preferiblemente, la

reacción se lleva a cabo en N,N-dimetilformamida usando carbonato de potasio como base. Por otro lado, el acoplamiento de Buchwald puede llevarse a cabo en un disolvente tal como tolueno, terc-butanol, dimetilformamida, alcohol iso-propílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y/o acetonitrilo, en presencia de una base tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio, terc-butoxido de sodio, carbonato de cesio, hexametil-disilazano de litio o similares, catalizadores de paladio tales como acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, a una temperatura de 50-160°C y ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (JohnPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo (MePhos) o similares.

El compuesto enantioméricamente puro de fórmula (III-b), en la que $r=0$ y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I), puede sintetizarse a partir del compuesto enantioméricamente puro de fórmula (X-b). El compuesto enantioméricamente puro de fórmula (X-b) se sintetiza siguiendo métodos descritos en el esquema 3 que puede convertirse adicionalmente en un compuesto de fórmula (III-b), en la que $r = 0$ y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I); siguiendo métodos descritos en el esquema 3 para la síntesis del compuesto enantioméricamente puro de fórmula (III-a).



Esquema 4

El esquema 4 muestra un método de preparación del compuesto de fórmula (III-a), en la que $r = 0$ o dos R^4 juntos pueden formar oxo y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I), a partir de un compuesto de fórmula (XV). El compuesto de fórmula (XV) puede prepararse según el procedimiento descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42, 7, 1274-1281.

El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) y yoduro de cinc, en presencia de un ácido o yoduro de cinc en diclorometano para obtener un compuesto de fórmula (XVI). El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con (R)-1,3a-dimetil-3,3-difenilhexahidropirrollo[1,2c][1,3,2]oxaborol (R-CBS) (disolución 1 M en tolueno) y complejo de borano-sulfuro de dimetilo ($BH_3.DMS$) en tetrahidrofurano (THF) para obtener un compuesto de fórmula (XVII) con un exceso enantiomérico de ~94,0%.

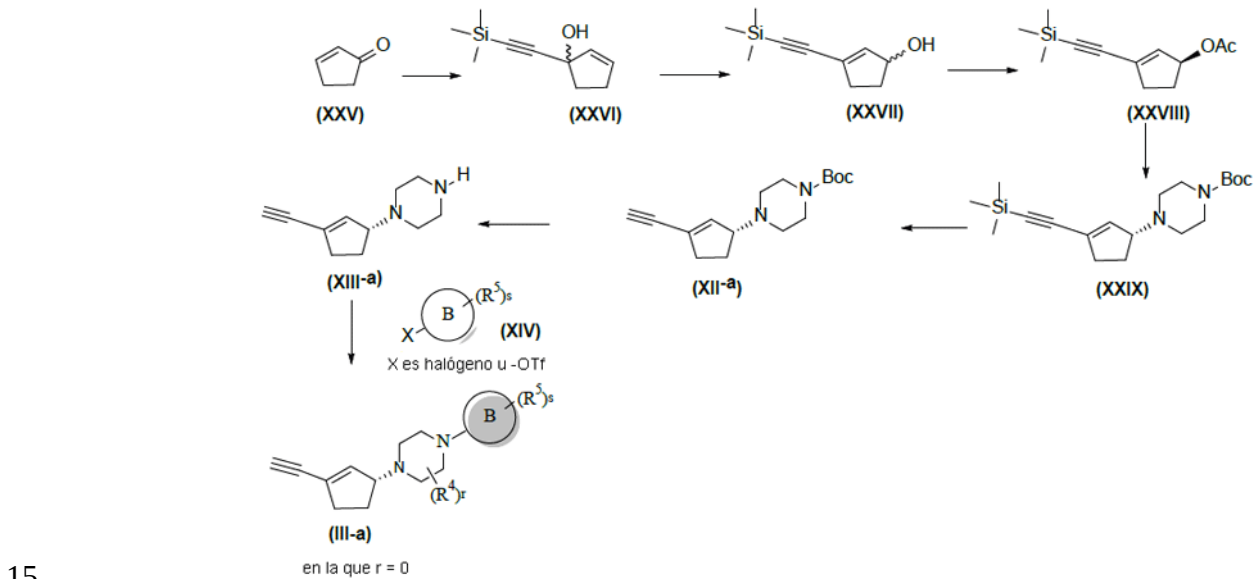
El compuesto de fórmula (XVII) tal como se obtuvo en la etapa anterior se somete a acoplamiento con ácido (2R)-2-acetoxi-2-fenilacético para obtener un compuesto de fórmula (XVIII) para enriquecer el exceso enantiomérico. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo según las condiciones conocidas para convertir ácidos carboxílicos en ésteres, por un experto en la técnica. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o diclorometano, un hidrocarburo aromático tal como xileno, benceno, tolueno o mezclas de los mismos, o similares, en presencia de base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilaminopiridina o similares a una temperatura de 0-50°C usando reactivos tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y reactivos auxiliares tales como 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBT) o similares. Preferiblemente, el acoplamiento se lleva a cabo en diclorometano usando DCC y dimetilaminopiridina como base. La hidrólisis de éster adicional del compuesto (XVIII) usando LiOH en THF-agua proporciona un compuesto de fórmula (XVII) con un exceso enantiomérico de ~98,5%.

El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con el par de Zn-Ag para obtener el producto desbromado como compuesto de fórmula (XIX). El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con [azido(fenoxi)fosforil]oxibenceno en tetrahidrofurano; el producto intermedio resultante se trata con trifenilfosfina, anhídrido de Boc y trietilamina para obtener un compuesto de fórmula (XX).

El compuesto de fórmula (XX) se somete a reducción usando hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL-H) en diclorometano para

obtener un compuesto de fórmula (XXI); que a su vez se trata con trimetilsilildiazometano y n-butil-litio en tetrahidrofurano para obtener un compuesto de fórmula (XXII).

5 El compuesto de fórmula (XXII) se trata con ácido clorhídrico en diclorometano o dioxano para obtener un compuesto de fórmula (XXIII) como sal clorhidrato; que a su vez se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXIV); en la que $r = 0$ o dos R^4 juntos pueden formar oxo y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I) y X es halógeno, tosilato (OTs), mesilato (OMs) o cualquier otro grupo saliente, para obtener los compuestos de fórmula (III-a); en la que $r = 0$ o dos R^4 juntos pueden formar oxo y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I).



Esquema 5

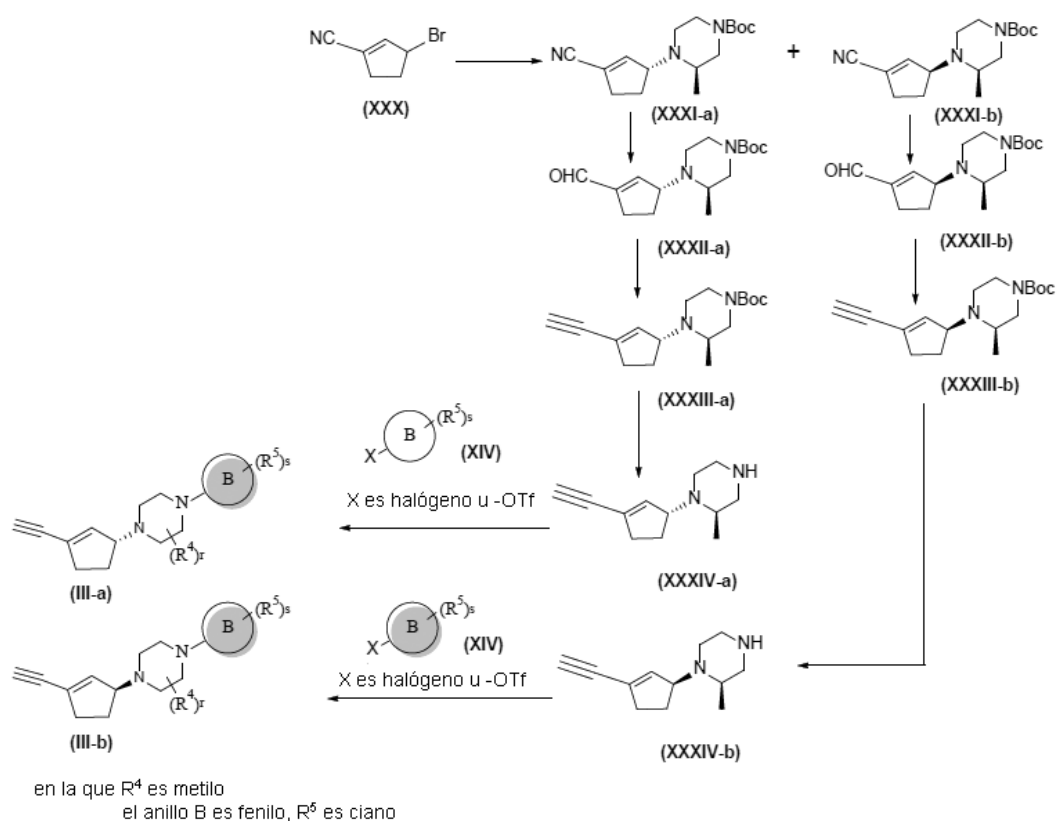
El esquema 5 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (III-a); en la que $r = 0$ y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I), a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXV). El compuesto de fórmula (XXV) está comercialmente disponible.

El compuesto de fórmula (XXV) se hace reaccionar con trimetilsililacetileno en presencia de una base tal como n-butil-litio en tetrahidrofurano para obtener un compuesto de fórmula (XXVI). El compuesto de fórmula (XXVI) se trata con ácido sulfúrico acuoso para obtener un producto sometido a migración tal como (XXVII).

El compuesto de fórmula (XXVII) tal como se obtuvo en la etapa anterior se somete a reacción de acilación enantioselectiva con acetato de vinilo en presencia de una enzima tal como lipasa PS “Amano” SD para obtener un compuesto de fórmula (XXVIII).

El compuesto de fórmula (XXVIII) se hace reaccionar con derivado de piperazina en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)Pd (0) para obtener el producto acoplado como compuesto de fórmula (XXIX).

El compuesto de fórmula (XXIX) se somete a reacción de desprotección usando fluoruro de tetrabutil-amonio (TBAF) para obtener el compuesto de fórmula (XII-a). El compuesto de fórmula (XII-a) puede convertirse en el compuesto de fórmula (III-a) siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 3.

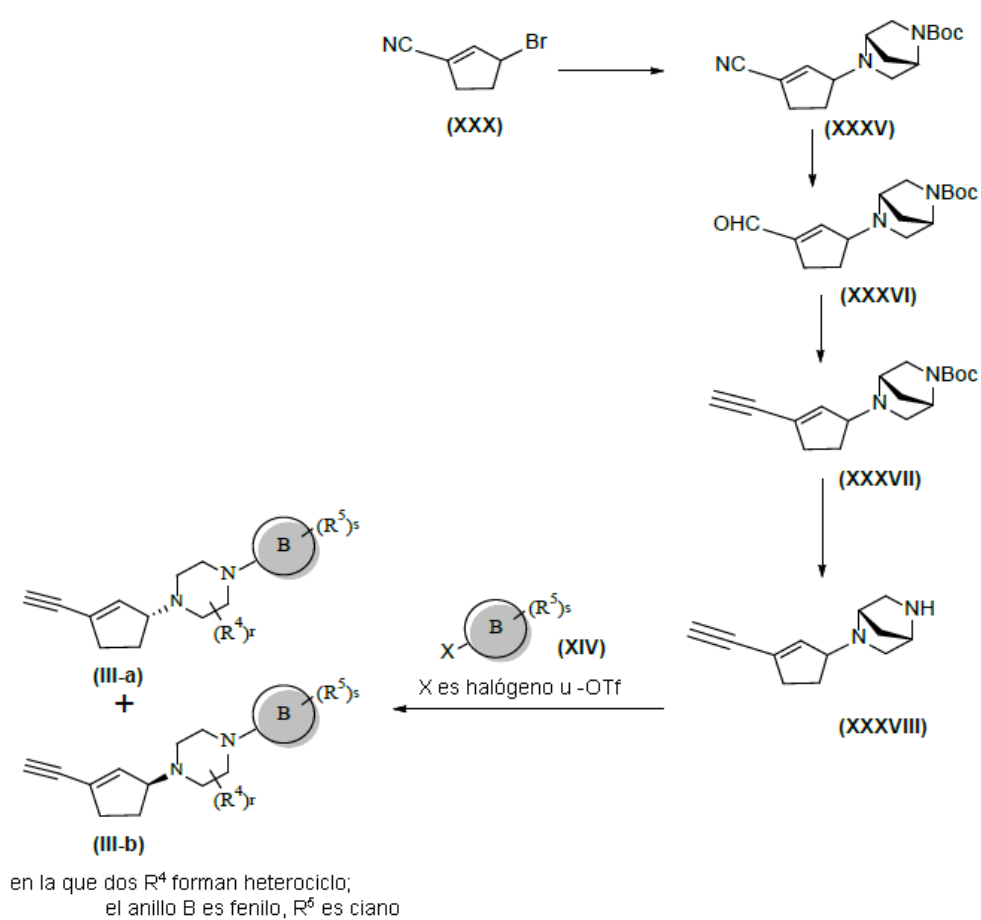


Esquema 6

El esquema 6 muestra un método de preparación de compuestos de fórmula (III-a) y (III-b), en las que R^4 es metilo, el anillo B es fenilo y R^5 es ciano y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (XXX).

El compuesto de fórmula (XXX) se hace reaccionar con (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en acetonitrilo como disolvente para obtener el compuesto como mezcla diastereomérica. La mezcla de compuestos se separa mediante cromatografía en columna para obtener dos diastereómeros de compuesto de fórmulas (XXXI-a) y (XXXI-b). Los compuestos de fórmula (III-a) y (III-b), en las que R^4 es metilo, el anillo B es fenilo y R^5 es ciano y todos los demás símbolos son tal como se definieron en el compuesto de fórmula (I), pueden

sintetizarse siguiendo los métodos descritos en el esquema 3, partiendo de compuestos de fórmula (XXXI-a) y compuesto de fórmula (XXXI-b) respectivamente.

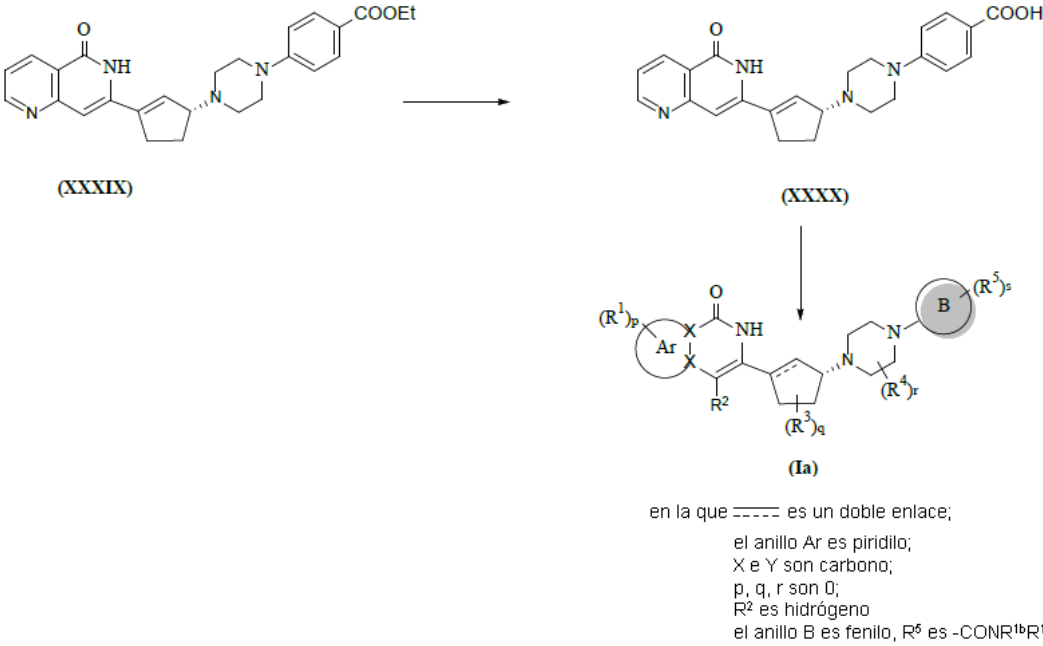


Esquema 7

El esquema 7 muestra un método de preparación de compuestos de fórmula (IIIa) y (III-b), en las que dos R^4 juntos forman anillo de heterociclo puenteado, el anillo B es fenilo y R^5 es ciano y todos los demás símbolos son tal como se definieron en el compuesto de fórmula (I), a partir del compuesto de fórmula (XXX).

El compuesto de fórmula (XXX) se hace reaccionar con (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en acetonitrilo como disolvente para obtener el compuesto como mezcla

diastereomérica (XXXV). Los compuestos de fórmula (III-a) y (III-b); en las que dos R⁴ juntos forman anillo de heterociclo puenteado de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, el anillo B es fenilo y R⁵ es ciano y todos los demás símbolos son tal como se definieron en el compuesto de fórmula (I); puede sintetizarse partiendo de compuestos de fórmula (XXXV); siguiendo los métodos descritos en el esquema 3 y separación mediante HPLC quiral.



Esquema 8

El esquema 8 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (Ia) en la que R² es hidrógeno, p, q y r = 0, ----- es un doble enlace, el anillo Ar es piridilo, X e Y son carbono, el anillo B es fenilo, R⁵ es -CONR^{1b}R^{1c}, a partir de un compuesto de fórmula (XXXIX). Los compuestos de fórmula (XXXIX) pueden prepararse mediante el método descrito en el esquema 1.

El compuesto de fórmula (XXXIX) puede convertirse en un compuesto de fórmula (XXXX) según condiciones de reacción conocidas en la técnica para convertir ésteres carboxílicos en ácidos

carboxílicos. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando hidróxido de sodio como base y agua-etanol como disolvente.

El compuesto de fórmula (XXXX) se hace reaccionar con clorhidrato de alquilamina. La reacción puede llevarse a cabo usando las condiciones generalmente usadas para la síntesis de amidas a partir de ácidos. La reacción puede llevarse a cabo en disolventes adecuados tales como dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloroformo, diclorometano, xileno, benceno o mezclas de los mismos o similares en presencia de una base tal como metilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o similares a una temperatura de entre 0-100°C usando reactivo(s) tales como cloruro de tionilo, cloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de alquilo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), reactivos auxiliares tales como hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU), (3-óxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (HATU) o similares. Preferiblemente, el acoplamiento se lleva a cabo en DMSO usando HATU y diisopropiletilamina (DIPEA) como base.

Los compuestos de fórmula (Ib), en la que R^2 es hidrógeno, p, q y r = 0, $\equiv$ es un doble enlace, el anillo Ar es piridilo, X e Y son carbono, el anillo B es fenilo, R^5 es $-\text{CONR}^{1b}\text{R}^{1c}$, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III-b), en la que q = 0, r = 0, el anillo B es fenilo, R^5 es $-\text{COOEt}$, usando un procedimiento similar tal como se describió en el esquema 8.

Los compuestos de fórmula (XXXXI) pueden tratarse con amoniaco para obtener un compuesto de fórmula (XXXXII). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de amoniaco metanólico a 85°C durante 3 - 24 h.

5

El compuesto de fórmula (XXXXII) se somete a desprotección del grupo protector de N para obtener un compuesto de fórmula (XXXXIII). La reacción de desprotección de grupos protectores de N puede llevarse a cabo usando procedimientos convencionales usados generalmente en química de síntesis orgánica o bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, Greene T.W. *et al.*, 1999. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en diclorometano usando ácido clorhídrico en 1,4-dioxano.

10

15

El compuesto de fórmula (XXXXIII) se hace reaccionar con los compuestos de fórmula (XIV), en la que X = F, Cl, Br, I u OTf, o bien en condiciones de reacción de sustitución nucleófila o bien en método de acoplamiento de Buchwald para obtener los compuestos de fórmula (Ia), en la que R² es hidrógeno, p, q, r = 0, el anillo Ar es piridilo, X e Y son carbono, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, metanol o etanol en presencia de una base tal como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina o similares, a una temperatura de 25°C-150°C a lo largo de un periodo de 30 min a 20 h para obtener el compuesto de fórmula (I). Preferiblemente, la reacción de sustitución nucleófila se lleva a cabo en N,N-dimetilformamida usando carbonato de potasio como base. Por otro lado, el acoplamiento de Buchwald puede llevarse a cabo en un disolvente tal como tolueno, terc-butanol, dimetilformamida, alcohol

20

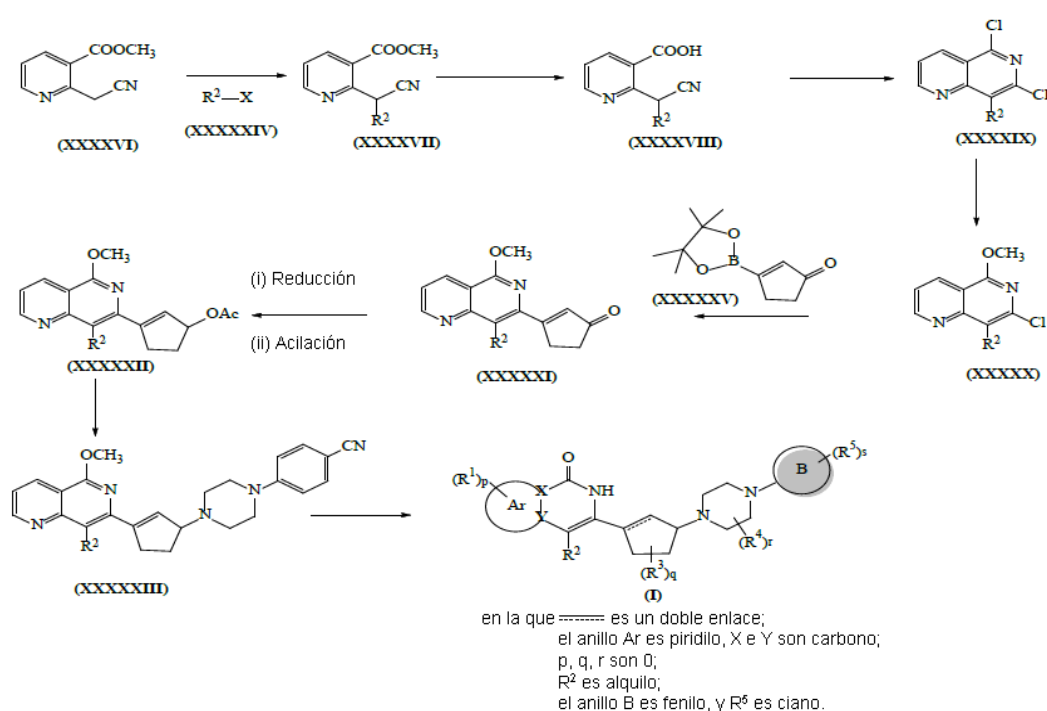
25

30

iso-propílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y/o acetonitrilo, en presencia de una base tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio, terc-butóxido de sodio, carbonato de cesio, hexametil-disilazano de litio o similares, catalizadores de paladio tales como acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, a una temperatura de 50-160°C y ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (JohnPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo (MePhos) o similares.

El compuesto de fórmula (XXXXII) se hace reaccionar con ácido sulfúrico y ácido nítrico para obtener el compuesto de fórmula (XXXXIV); que tras la desprotección y el acoplamiento con los compuestos de fórmula (XIV), en la que $X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ u OTf, o bien en unas condiciones de reacción de sustitución nucleófila o bien en método de acoplamiento de Buchwald, da los compuestos de fórmula (Ia), en la que p, q y r son 0, R^2 es nitro, ==== es un doble enlace, el anillo Ar es piridilo, X e Y son carbono, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en el compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (Ib), en la que R^2 es hidrógeno o nitro, p, q y r son 0, ==== es un doble enlace, el anillo Ar es piridilo, X e Y son carbono, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en el compuesto de fórmula (I), a partir del compuesto de fórmula (XII-b). El compuesto de fórmula (XII-b) puede prepararse mediante el método descrito en el esquema 3.



Esquema 10

El esquema 10 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (I), en la que p, q, r son 0, R² es alquilo, ----- es un doble enlace, el anillo Ar es piridilo, X e Y son carbono, el anillo B es fenilo y R⁵ es ciano, a partir de un compuesto de fórmula (XXXXVI). El compuesto de fórmula (XXXXVI) puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento WO2015/200677.

El compuesto de fórmula (XXXXVI) se hace reaccionar con un haluro de fórmula (XXXXXIV); en la que R² es alquilo, y X es halógeno; en presencia de una base tal como etóxido de sodio, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio en disolventes tales como acetonitrilo, DMF, THF o acetona para obtener los compuestos de fórmula (XXXXVII), en la que R² es alquilo. Preferiblemente, la reacción de alquilación se lleva a cabo en DMF en presencia de hidruro de sodio como base.

La hidrólisis de éster de los compuestos de fórmula (XXXXVII) da los compuestos de fórmula (XXXXVIII). La hidrólisis de éster

puede llevarse a cabo usando un procedimiento convencional usado generalmente en química de síntesis orgánica o bien conocido en la técnica con reactivos tales como hidróxido de sodio, potasio hidróxido, hidróxido de litio o similares en disolventes tales como alcohol, THF, agua o similares o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, se usa una disolución acuosa de hidróxido de sodio y metanol para la reacción.

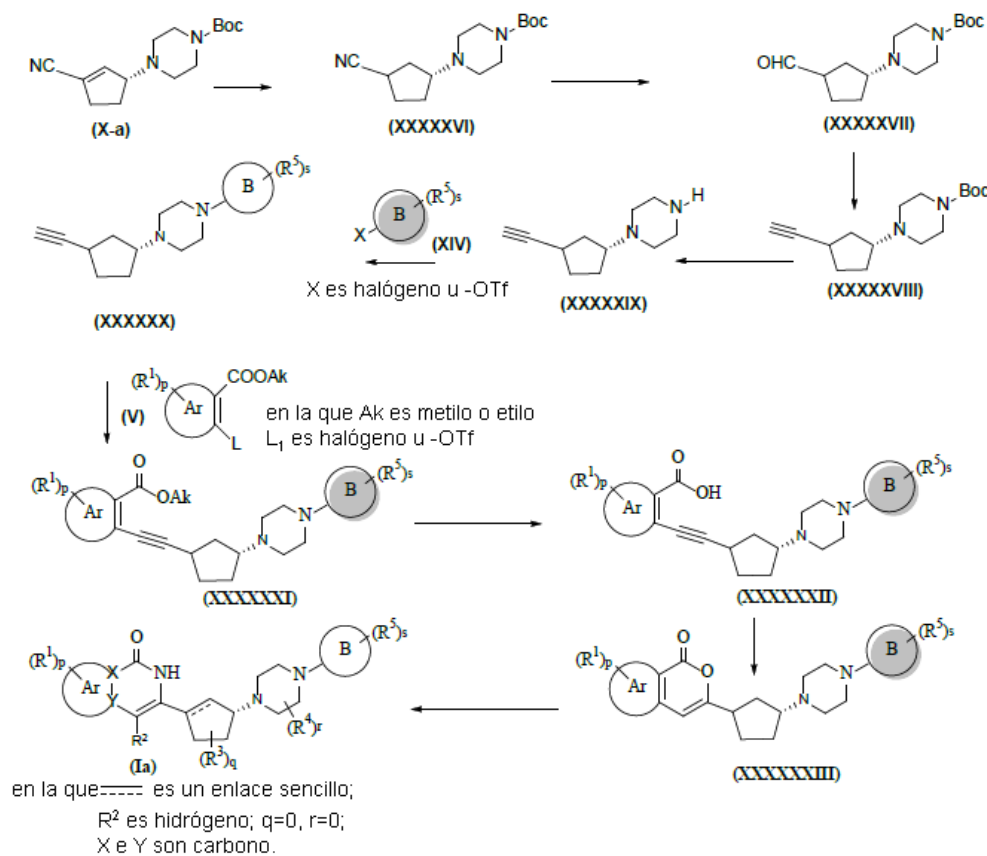
Los compuestos de fórmula (XXXXVIII) así obtenidos se hacen reaccionar con cloruro de fosforilo o pentacloruro de fósforo para obtener los compuestos diclorados de fórmula (XXXXIX) en condiciones de calentamiento; los productos resultantes se tratan con metóxido de sodio en metanol para obtener los compuestos de fórmula (XXXXX). Las reacciones pueden llevarse a cabo usando procedimientos notificados en la bibliografía (por ejemplo, documentos US2004199024 y WO201387805).

Los compuestos de fórmula (XXXXX) obtenidos en la etapa anterior se someten a acoplamiento de Suzuki con éster borónico (preparado según el procedimiento notificado en la bibliografía, documento US2012/77814) representado por la fórmula (XXXXXV), para obtener compuestos de fórmula (XXXXXI). El acoplamiento de Suzuki con éster borónico puede llevarse a cabo mediante los siguientes procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XXXXXI) tal como se obtuvieron en la etapa anterior se tratan con agentes reductores tales como borohidruro de sodio en presencia de cloruro de cerio (III), seguido por acilación usando anhídrido acético en presencia de base tal como trietilamina y DMAP (4-dimetilaminopiridina) para obtener los compuestos de fórmula (XXXXXII).

Los compuestos de fórmula (XXXXXII) tal como se obtuvieron se hacen reaccionar con 4-(piperazin-1-il)benzonitrilo en presencia de catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)Pd (0) (Pd (PPh₃)₄) para obtener el producto acoplado como compuestos de fórmula (XXXXXIII).

Los compuestos de fórmula (XXXXXIII) así obtenidos en la etapa anterior se hacen reaccionar con cloruro de trimetilsililo (TMS-Cl) y yoduro de sodio para obtener los compuestos de fórmula (I); en la que p, q y r son 0, R² es alquilo, el anillo Ar es piridilo, X e Y son carbono, ===== es un doble enlace, el anillo B es fenilo, y R⁵ es ciano.



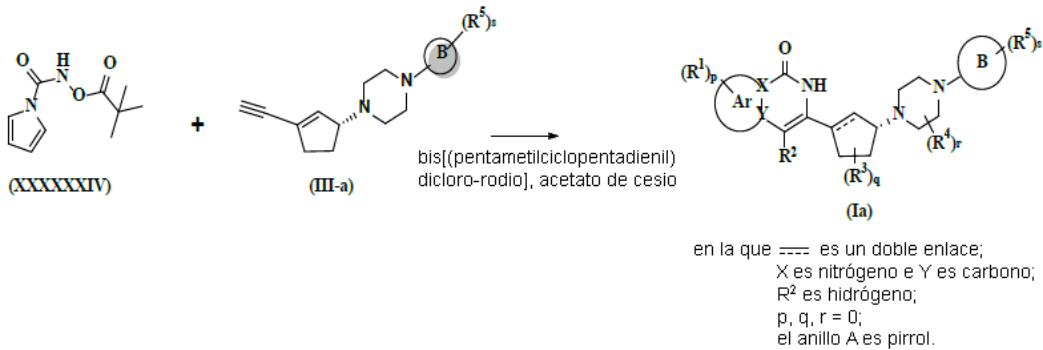
Esquema 11

El esquema 11 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula (Ia), en la que R² es hidrógeno, q = 0, r = 0, X e Y son carbono, ===== es enlace sencillo, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula general (I), a partir

del compuesto de fórmula (X-a). El compuesto de fórmula (X-a) puede prepararse según el procedimiento descrito en el esquema 3.

El compuesto de fórmula (X-a) se reduce para dar un compuesto de fórmula (XXXXXXVI). El compuesto de fórmula (XXXXXXVI) se convierte adicionalmente en los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^2 es hidrógeno, $q = 0$ $r = 0$, X e Y son carbono, ----- es enlace sencillo, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula general (I), siguiendo los procedimientos descritos en los esquemas 2 y 3.

Los compuestos de fórmula (Ib), en la que R^2 es hidrógeno, $q = 0$, $r = 0$, X e Y son carbono, ----- es enlace sencillo, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula general (I), a partir del compuesto de fórmula (X-b). El compuesto de fórmula (X-b) puede prepararse según el procedimiento descrito en el esquema 3.



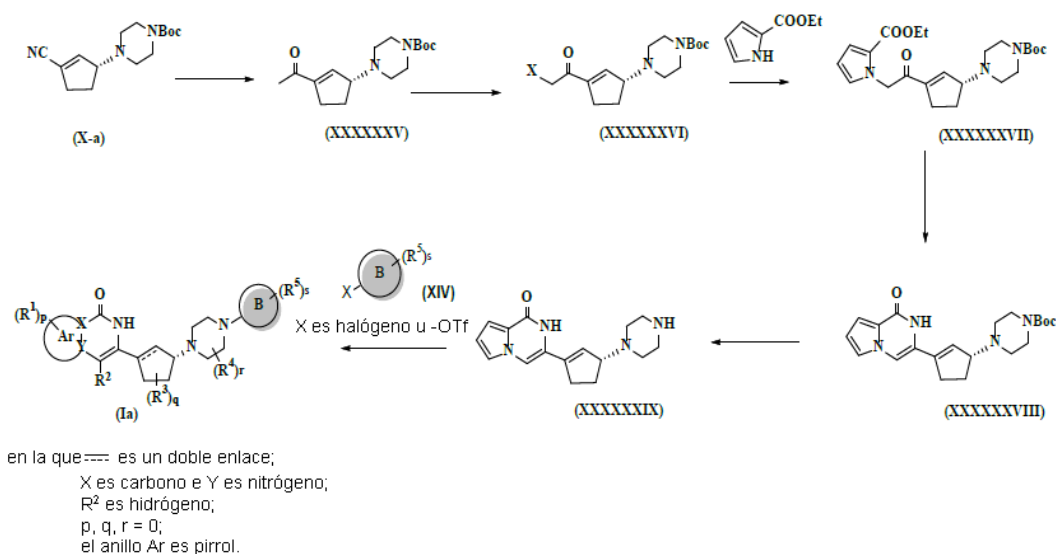
Esquema 12

El esquema 12 muestra un método de preparación de compuestos de fórmula (Ia) según una realización. Los compuestos de fórmula (Ia), en la que X es nitrógeno, Y es carbono, R^2 es hidrógeno, p, q y r son 0, ----- es un doble enlace, el anillo Ar es pirrol y todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III-a), en la

que anillo B, R⁵ y s son tal como se definieron en la fórmula (I). Los compuestos de fórmula (III-a) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el esquema 3.

5 Los compuestos de fórmula (XXXXXXIV) se someten a acoplamiento catalizado por Rh (III) con compuesto de fórmula (III-a), en la que todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), para obtener los compuestos de fórmula (Ia). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo,
10 metanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o diclorometano, un hidrocarburo aromático tal como xileno, benceno, tolueno o similares o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en metanol en presencia de
15 bis[(pentametilciclopentadienil)dicloro-rodio], usando acetato de cesio a 30°C bajo nitrógeno.

 Los compuestos de fórmula (Ib), en la que X es nitrógeno, Y es carbono, R² es hidrógeno, p, q y r son 0, ===== es un doble enlace, el
20 anillo Ar es pirrol y todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (III-b), en la que el anillo B, R⁵ y s son tal como se definieron en la fórmula (I). Los compuestos de fórmula (III-b) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el esquema 3.



Esquema 13

El esquema 13 muestra un método de preparación de compuestos de fórmula (Ia) según una realización. Los compuestos de fórmula (I), en la que X es carbono, Y es nitrógeno, R² es hidrógeno, p, q y r son 0, == es un doble enlace, el anillo Ar es pirrol y todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (X-a). El compuesto de fórmula (X-a) puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el esquema 3.

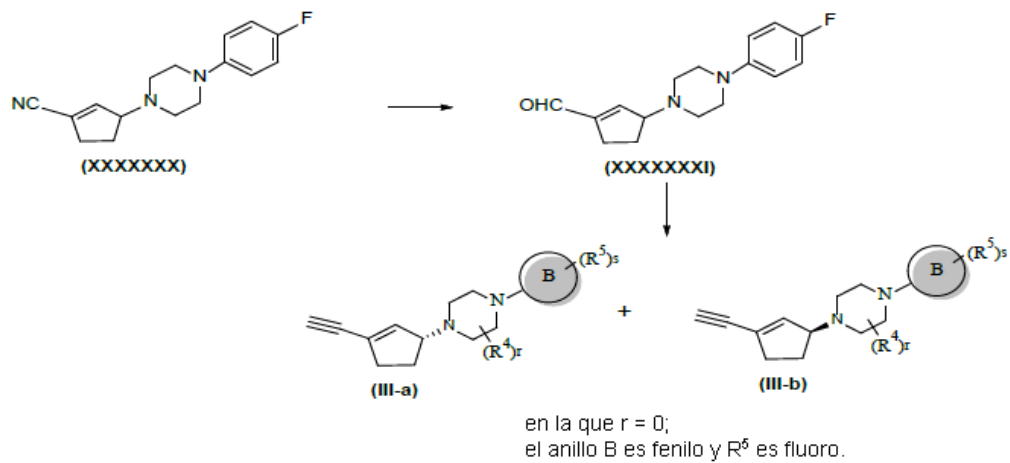
El compuesto de fórmula (X-a) se hace reaccionar con metil-litio en THF para obtener un compuesto de fórmula (XXXXXXV). El compuesto de fórmula (XXXXXXV) así obtenido se hace reaccionar en condiciones de halogenación usadas generalmente en la química de síntesis orgánica usando agentes de halogenación tales como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, bromo, tribromuro de fósforo y tribromuro de aluminio. En una realización, la cloración se lleva a cabo usando N-clorosuccinimida, en tetrahidrofurano para obtener compuestos de fórmula (XXXXXXVI) en la que X es halógeno. Los compuestos de fórmula (XXXXXXVI) tal como se obtuvieron en la

etapa anterior se hacen reaccionar con 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo en presencia de base tal como carbonato de cesio en DMF como disolvente para obtener un compuesto de fórmula (XXXXXXVII).

5 El compuesto de fórmula (XXXXXXVII) así obtenido se hace reaccionar con amoniaco en metanol para obtener el producto ciclado como compuesto de fórmula (XXXXXXVIII). El compuesto de fórmula (XXXXXXVIII) tal como se obtuvo en la etapa anterior se somete a desprotección en HCl en dioxano y diclorometano para obtener un
10 compuesto de fórmula (XXXXXXIX). El compuesto de fórmula (XXXXXXIX) se hace reaccionar con los compuestos de fórmula (XIV), en la que X= F, Cl, Br, I u OTf, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), o bien en condiciones de reacción de sustitución nucleófila o bien en método de acoplamiento
15 de Buchwald para obtener los compuestos de fórmula (Ia) en la que X es carbono, Y es nitrógeno, R² es hidrógeno, p, q y r = 0, ===== es un doble enlace y todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo dependiendo de la naturaleza de X y R⁵ en el compuesto de fórmula (XIV) en un disolvente
20 adecuado tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, metanol o etanol en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina o similares a una temperatura de entre 25°C – 150°C a lo largo de un periodo de 30 min a 20 h para obtener los
25 compuestos de fórmula (I). Por otro lado, el acoplamiento de Buchwald puede llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas en la técnica. Preferiblemente, el acoplamiento de Buchwald se lleva a cabo en un disolvente tal como tolueno, terc-butanol, dimetilformamida, alcohol iso-propílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y/o acetonitrilo, en presencia de una
30 base tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio, terc-butóxido

de sodio, carbonato de cesio, hexametil-disilazano de litio o similares, y un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, a una temperatura de entre 50-160°C y un ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (XPhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (JohnPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo (MePhos) o similares.

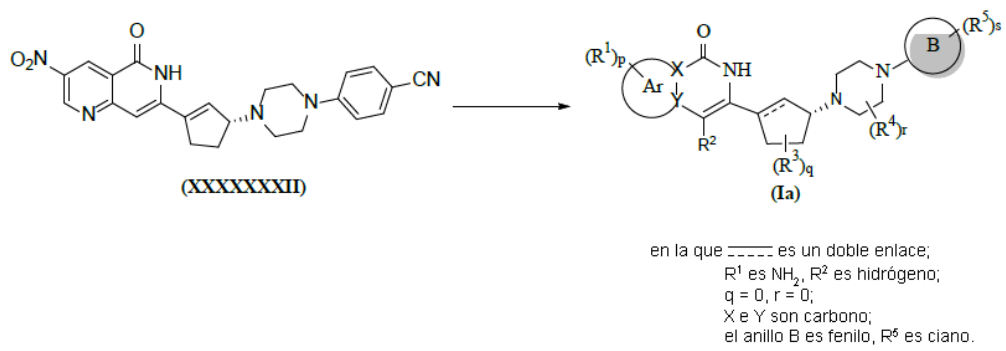
Los compuestos de fórmula (Ib), en la que X es carbono, Y es nitrógeno, R^2 es hidrógeno, p, q y r son 0, ===== es un doble enlace, el anillo Ar es pirrol y todos los símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (X-b). El compuesto de fórmula (X-b) puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el esquema 3.



Esquema 14

El compuesto enantioméricamente puro de fórmula (IIIa y III-b), en las que $r = 0$, el anillo B es fenilo y R^5 es fluoro, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I), puede sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula (XXXXXXX). Los compuestos de fórmula (XXXXXXX) pueden

sintetizarse siguiendo métodos descritos en la bibliografía (documento WO20149872); que pueden convertirse adicionalmente en un compuesto de fórmula (III-a y III-b), en las que $r = 0$, el anillo B es fenilo y R^5 es fluoro, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en los compuestos de fórmula (I), siguiendo métodos descritos en el esquema 3 para la síntesis del compuesto enantioméricamente puro de fórmula (III-a) seguido por una separación quiral usando HPLC preparativa quiral.



Esquema 15

El esquema 15 muestra un método de preparación de los compuestos de fórmula representada como (Ia) según una realización. Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 es $-NH_2$, R^2 es hidrógeno, $q = 0$, $r = 0$, ----- es un doble enlace, X e Y son carbono, el anillo B es fenilo y R^5 es ciano, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (XXXXXXXII), que puede prepararse según el método descrito en el esquema 1.

El compuesto de fórmula (XXXXXXXII) se convierte en compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 es $-NH_2$, R^2 es hidrógeno, $q = 0$, $r = 0$, ----- es un doble enlace, X e Y son carbono, el anillo B es fenilo y R^5 es ciano, y todos los demás símbolos son tal como se definieron en la fórmula (I), mediante reducción del grupo nitro para dar grupo amino usando hierro y ácido acético en etanol.

Los productos intermedios y los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en una forma pura de una manera conocida en sí misma, por ejemplo, mediante eliminación por destilación del disolvente a vacío y/o recristalización del residuo
5 obtenido en un disolvente adecuado, tal como pentano, dietil éter, isopropil éter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones o sometiénolos a uno de los métodos de purificación, tales como cromatografía en columna (por ejemplo cromatografía ultrarrápida) sobre un material de soporte adecuado tal
10 como alúmina o gel de sílice usando un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. También puede usarse un método de CL-EM preparativa para la purificación de moléculas descritas en el presente documento.

15 A menos que se mencione lo contrario, el tratamiento final incluye la distribución de la mezcla de reacción entre las fases orgánica y acuosa indicadas entre paréntesis, separación de fases y secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, filtración y
20 evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, incluye purificación mediante técnicas de cromatografía en gel de sílice, usando generalmente una fase móvil con polaridad adecuada.

25 Pueden obtenerse sales de compuesto de fórmula (I) disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que después se trata con el ácido o la base deseado tal
30 como se describe en Berge S. M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", un artículo de revisión en Journal of Pharmaceutical sciences volumen

66, página 1-19 (1977) y en “Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection and Use”, de P. H. Einrich Stahland Camille G. wermuth, Wiley-VCH (2002). También pueden encontrarse listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed.,
5 Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445, y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Por ejemplo, la sal puede ser de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) o amonio.

10 El compuesto de la invención o una composición del mismo puede administrarse posiblemente como sal de adición de ácido, de adición de o neutralizada con base, farmacéuticamente aceptable, formada mediante reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido
15 tiociánico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o mediante reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de
20 potasio. La conversión para dar una sal se logra mediante tratamiento del compuesto de base con una cantidad al menos estequiométrica de un ácido apropiado. Normalmente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como dietil éter, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol y similares, y el ácido se añade en un
25 disolvente similar. La mezcla se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre 0°C y 50°C). La sal resultante precipita de manera espontánea o puede extraerse de la disolución con un disolvente menos polar.

30 Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse mediante síntesis

estereoespecíficas o resolución de compuesto racémico usando una amina, ácido o agente de formación de complejo ópticamente activo, y separando la sal/complejo diastereomérico mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía en columna.

5

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol. Tales formas tautoméricas se contemplan como un aspecto de la presente invención y tales tautómeros pueden estar en equilibrio o ser predominante una de las formas.

10

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de la fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o más de portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes y similares.

15

El excipiente o portador farmacéuticamente aceptable es preferiblemente uno que es químicamente inerte con respecto al compuesto de la invención y uno que no tiene efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Tales excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina (por ejemplo, solución salina al 0,9%), Cremophor EL[®] (que es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno disponible de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (por ejemplo, el 5% de Cremophor EL/el 5% de etanol/el 90% de solución salina, el 10% de Cremophor EL/el 90% de solución salina, o el 50% de Cremophor EL/el 50% de etanol), propilenglicol (por ejemplo, el 40% de propilenglicol/el 10% de etanol/el 50% de agua), polietilenglicol (por ejemplo, el 40% de PEG 400/el 60% de solución salina), y alcohol (por ejemplo, el 40% de

20

25

30

etanol/el 60% de agua). Un portador farmacéutico preferido es polietilenglicol, tal como PEG 400, y particularmente una composición que comprende el 40% de PEG 400 y el 60% de agua o solución salina. La elección del portador estará determinada en parte por el compuesto particular elegido, así como por el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, rectal y vaginal son simplemente a modo de ejemplo y no son de ningún modo limitativas.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intradérmica, intratecal o intramuscular. Por tanto, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una disolución del compuesto de la invención disuelto o suspendido en un portador aceptable adecuado para administración parenteral, incluyendo disoluciones para inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas.

En conjunto, los requisitos para portadores farmacéuticos eficaces para composiciones parenterales los conocen bien los expertos habituales en la técnica. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Filadelfia, PA, Banker and Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4^a ed., páginas 622-630 (1986). Tales composiciones incluyen disoluciones que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación

sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol (por ejemplo en aplicaciones tópicas), o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como polietilenglicol 400, un aceite, un ácido graso, un glicérido o éster de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales y sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen aceite de cacahuete, semilla de soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácido graso adecuados.

Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales de metal alcalino graso, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil-dialquil-amonio

y haluros de alquil-piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil- β -aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contendrán normalmente desde aproximadamente el 0,5% o menos hasta aproximadamente el 25% o más en peso de un compuesto de la invención en disolución. Pueden usarse conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones oscilará normalmente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácido graso de polietilensorbitano, tales como monooleato de sorbitano y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Las formulaciones tópicas, incluyendo aquellas que son útiles para liberación de fármaco transdérmica, las conocen bien los expertos en la técnica y son adecuadas en el contexto de la presente invención para aplicación a la piel.

5

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas para chupar y trociscos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de la invención, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, o bien con o bien sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Las formas de cápsula pueden ser del tipo habitual de gelatina de cubierta dura o blanda que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla para chupar pueden comprender el componente de compuesto en un saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden un

10

15

20

25

30

compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles y similares que contienen, además del compuesto de la invención, excipientes tales como se conocen en la técnica.

5

10

15

20

25

30

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede producirse en formulaciones de aerosol que van a administrarse mediante inhalación. Un compuesto o epímero de la invención se suministra preferiblemente en forma finamente dividida junto con un tensioactivo y propelente. Los porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% en peso. Evidentemente, el tensioactivo no debe ser tóxico, y preferiblemente debe ser soluble en el propelente. Son representativos de tales tensioactivos los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen desde 6 hasta 22 átomos de carbono, tales como ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol polihidroxilado alifático o su anhídrido cíclico. Pueden emplearse ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición, preferiblemente desde aproximadamente el 0,25% hasta aproximadamente el 5%. El resto de la composición es habitualmente un propelente. También puede incluirse un portador según se desee, por ejemplo, lecitina, para administración intranasal. Estas formulaciones de aerosol pueden colocarse en propelentes a presión aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no a presión, tales como en un

nebulizador o un atomizador. Tales formulaciones de pulverización pueden usarse para pulverizar mucosa.

Adicionalmente, el compuesto de la invención puede prepararse en supositorios mezclando con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de pulverización que contienen, además del componente de compuesto, portadores tales como se conoce en la técnica que son apropiados.

La concentración del compuesto en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, entre de menos de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, y hasta de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% o más en peso, y puede seleccionarse principalmente mediante volúmenes de fluido y viscosidades, según el modo particular de administración seleccionado.

Por ejemplo, una composición farmacéutica típica para infusión intravenosa puede constituirse para contener 250 ml de solución estéril de Ringer, y 100 mg de al menos un compuesto de la invención. Los métodos reales para preparar compuestos de la invención que pueden administrarse por vía parenteral los conocerán o serán evidentes para los expertos en la técnica y se describen en más detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science (17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Un experto habitual en la técnica apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas, el compuesto

de la invención puede formularse como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como tejido linfoide o células hepáticas cancerosas. También pueden usarse liposomas para aumentar la semivida de un compuesto de la invención. Hay muchos métodos disponibles para preparar liposomas, tal como se describe, por ejemplo, en Szoka *et al.*, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980) y las patentes estadounidenses 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis suficiente para tratar la enfermedad, el estado o el trastorno. Tales dosis se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (2004)). Los compuestos pueden administrarse usando técnicas tales como las descritas, por ejemplo, en Wasserman *et al.*, Cancer, 36, págs. 1258-1268 (1975) y Physicians' Desk Reference, 58^a ed., Thomson PDR (2004).

Las dosis y pautas posológicas adecuadas pueden determinarse mediante técnicas de hallazgo de intervalos convencionales conocidas por los expertos habituales en la técnica. Generalmente, se inicia el tratamiento con dosificaciones menores que son inferiores a la dosis óptima del compuesto de la presente invención. Posteriormente, se aumenta la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 μ g a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, lo más habitualmente se usarán dosificaciones de desde aproximadamente 10 μ g hasta

aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente.

A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) descrito(s) en el presente documento para métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o estado tal como se describió anteriormente puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg o 1 mg/kg de peso corporal al día. La dosis del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) descrito(s) en el presente documento para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que está tratándose al día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0,020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg/kg de peso corporal al día.

Los inhibidores de PARP de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, cáncer, accidente cerebrovascular, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, meningitis, infarto de miocardio, miocardiopatía isquémica, enfermedad vascular, choque séptico, lesión isquémica, lesión por reperfusión, neurotoxicidad, enfermedad inflamatoria y choque hemorrágico. Los inhibidores de PARP mencionados en el presente documento pueden usarse como agentes individuales y/o en combinación con otros agentes quimioterápicos de modo que pueden potenciar los efectos de los agentes quimioterápicos convencionales.

Los cánceres que pueden tratarse con inhibidores de PARP incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de colon, leucemia y linfoma.

5

Los términos “tratar”, “prevenir”, “mejorar” e “inhibir”, así como las palabras que se derivan de los mismos, tal como se usan en el presente documento, no implican necesariamente un tratamiento, prevención, mejora o inhibición al 100% o completo. En vez de eso, hay grados variables de tratamiento, prevención, mejora e inhibición que un experto habitual en la técnica reconoce que tienen un posible beneficio o efecto terapéutico. Con respecto a esto, los métodos dados a conocer pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejora o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluyendo síntomas y estados del mismo, puede reducirse, por ejemplo, en un 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10%. Además, el tratamiento, prevención, mejora o inhibición proporcionado por el método de la invención puede incluir tratamiento, prevención, mejora o inhibición de uno o más estados o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. Además, para los fines en el presente documento, “tratamiento”, “prevención”, “mejora” o “inhibición” pueden abarcar retrasar la aparición del trastorno o un síntoma o estado del mismo.

10

15

20

25

30

Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que está administrándose que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o estado que está tratándose. En algunas realizaciones, el resultado es una reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración

deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. En algunas realizaciones, una cantidad “eficaz” apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tales como un estudio de ajuste a escala de la dosis.

Los términos “potenciación” o “potenciar”, tal como se usan en el presente documento, significan aumentar o prolongar o bien la potencia o bien la duración de un efecto deseado. Por tanto, con respecto a la potenciación del efecto de agentes terapéuticos/regímenes, el término “potenciar” se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, o bien la potencia o bien la duración, del efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema.

Según la invención, el término sujeto incluye un “animal” que a su vez incluye un mamífero tal como, sin limitación, el orden *Rodentia*, tal como ratones, y el orden *Lagomorpha*, tal como conejos. En un aspecto, los mamíferos son del orden *Carnivora*, incluyendo felinos (gatos) y caninos (perros). En otro aspecto, los mamíferos son del orden *Artiodactyla*, incluyendo bovinos (vacas) y porcinos (cerdos) o del orden *Perssodactyla*, incluyendo equinos (caballos). En un aspecto adicional, los mamíferos son del orden *Primates*, *Ceboids* o *Simoids* (monos) o del orden *Anthropoids* (seres humanos y simios). En aún otro aspecto, el mamífero es un ser humano.

El término “paciente” abarca mamíferos y animales no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase *Mammalian*: seres humanos,

primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas y similares. Los ejemplos de animales no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. En una realización de los métodos y las composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) en combinación con al menos otro agente anticancerígeno conocido o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente.

Puede usarse cualquier agente anticancerígeno adecuado. En una realización, el agente anticancerígeno usado en combinación se selecciona del grupo que consiste en busulfano, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino, camptotecina, irinotecán, topotecán, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluoro-2'-desoxi-uridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxiurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, docetaxel, campath, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat, romidepsina, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotida, ácido retinoico, trióxido de arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida y lenalidomida.

En otra realización, la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno que responde a la inhibición de actividad PARP en un mamífero que padece el mismo, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento o prevención, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En una realización, el trastorno tal como se mencionó anteriormente es cáncer, lo que incluye cáncer de hígado, melanoma, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, mieloma múltiple, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de testículo, sarcoma de tejido blando, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria, carcinoma de vejiga, leucemia granulocítica crónica, carcinoma de cerebro primario, melanoma maligno, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, insulinoma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, melanoma maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, carcinoma de cabeza o cuello, sarcoma osteogénico, carcinoma pancreático, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma de esófago, hipercalcemia maligna, hiperplasia de cuello uterino, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, policitemia vera, trombocitosis esencial, carcinoma de la corteza suprarrenal, cáncer de piel o carcinoma de próstata.

La invención proporciona además un método de potenciación de la eficacia del régimen de quimioterapia para un paciente que se somete a tratamiento quimioterápico que comprende co-administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la presente

invención, en el que el compuesto de la invención puede co-administrarse de manera simultánea, secuencial o cíclica con el agente anticancerígeno.

5 El agente quimioterápico mencionado anteriormente se selecciona de busulfano, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino, camptotecina, irinotecán, topotecán, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, 10 etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluoro-2'-desoxi-uridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxiurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, docetaxel, campath, panitumumab, ofatumumab, 15 bevacizumab, trastuzumab, adalimumab, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat, romidepsina, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotida, ácido retinoico, trióxido de arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida o 20 lenalidomida.

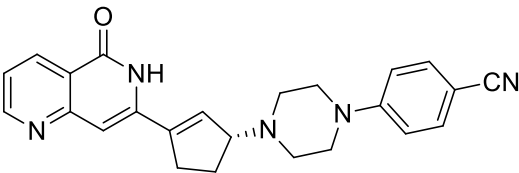
La sobreactivación de PARP conduce a muerte celular necrótica como resultado del agotamiento de NAD⁺ y ATP. Los 25 pacientes con cáncer que se han sometido a radioterapia o se han tratado con agentes quimioterápicos que dañan el ADN albergan roturas de cadena de ADN. La activación de PARP en tales casos permite la reparación del ADN dañado, conduciendo por tanto a una resistencia no deseada a los agentes quimioterápicos (y la consiguiente ineficacia). En tal situación, se espera que el tratamiento 30 con un inhibidor de PARP haga que el proceso de reparación sea ineficaz y provoque la muerte celular.

En una realización adicional, la invención proporciona un método para sensibilizar a un paciente que ha desarrollado o que es probable que desarrolle resistencia para agentes quimioterápicos que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

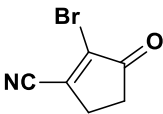
EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente un método de preparación de compuestos representativos incluidos en la fórmula (I); sin embargo, no debe interpretarse que lo mismo limite el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Síntesis de (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1)



Etapla 1: 2-bromo-3-oxociclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1a)



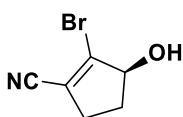
A una disolución con agitación de 2-bromo-3-etoxiciclopent-2-enona (preparada según el procedimiento notificado en Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42, 7, 1274-1281, 185,00 g, 0,90 mol) en diclorometano (1200 ml) se le añadieron yoduro de cinc (28,80 g, 0,09 mol) y cianuro de trimetilsililo (179,00 g, 242,0 ml, 1,80 mol) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 18 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió lentamente la mezcla de reacción con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M

(500 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (2 x 500 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener producto bruto; que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 25% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (128,00 g, 76,0%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 2,91 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

EM: m/z 186 (M+1).

Etapa 2: (S)-2-bromo-3-hidroxiciclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1b)



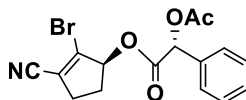
A una disolución con agitación de 2-bromo-3-oxociclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1a, 110,00 g, 0,59 mol) en tetrahidrofurano (700 ml) se le añadió (R)-1,3a-dimetil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2c][1,3,2]oxaborol (118,0 ml, disolución 1 M en tolueno, 0,12 mol) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se continuó la agitación a lo largo de un periodo de 20 min. Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (31,4 g, 39,3 ml, 0,41 mol) a la mezcla de reacción a 0°C gota a gota en 20 min y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con metanol (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener producto bruto. Se cargó una columna de gel de sílice (100-200 de malla) en hexano y se adsorbió compuesto bruto sobre gel de sílice (100 – 200 de malla). El eluyente usado para la columna fue de hexano al 25% de acetato de etilo y el producto deseado se eluyó al 20-22% de acetato de etilo en hexano para obtener el

compuesto del título (93,4 g, 84,0%, % de e.e. = 94,0% confirmado mediante HPLC quiral).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 4,83-4,85 (m, 1H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,48 (s.a., se intercambia con D_2O , 1H), 1,96-2,04 (m, 1H).

EM: m/z 188,2 (M+1).

Etapa 3: 2-acetoxi-2-fenilacetato de (R)-(S)-2-bromo-3-cianociclopent-2-en-1-ilo (compuesto 1c)

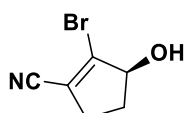


A una disolución con agitación de (S)-2-bromo-3-hidroxyciclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1b, 145,0 g, 0,77 mol) en diclorometano (1000 ml) se le añadieron ácido (2R)-2-acetoxi-2-fenilacético (150,0 g, 0,77 mol) y dimetilaminopiridina (4,7 g, 38,6 mmol) a 0°C . A esto se le añadió N,N'-diciclohexildicarbodiimida (175,0 g, 0,85 mol) en porciones a 0°C . Se agitó la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de 4 h a temperatura ambiente (se separa un sólido blanco). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso al 5%, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la fase orgánica para obtener producto bruto que se disolvió de nuevo en éter (1500 ml) y se filtró; se concentró el filtrado hasta 200 ml de éter y después se trituyó con hexano (3000 ml) para formar el producto del título blanquecino precipitado (232,0 g, 82,0%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 7,47-7,50 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,83-4,86 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,47-2,64 (m, 3H), 1,74-1,77 (m, 1H).

5 EM: m/z 366,1 (M+1).

Etapa 4: (S)-2-bromo-3-hidroxiciclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1d)



10

A una disolución con agitación de 2-acetoxi-2-fenilacetato de (R)-(S)-2-bromo-3-cianociclopent-2-en-1-ilo (compuesto 1c, 115,0 g, 0,30 mol) en tetrahidrofurano:agua (600:300 ml) se le añadió hidróxido de litio (22,6 g, 0,94 mol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 10% (300 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto del título (45,0 g, rendimiento = 76,0%, % de e.e. = 98,5% confirmado mediante HPLC quiral).

15

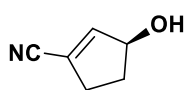
20

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 4,83-4,85 (m, 1H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,48 (s.a., se intercambia con D_2O , 1H), 1,96-2,04 (m, 1H).

25

EM: m/z 188 (M+1).

Etapa 5: (S)-3-hidroxiciclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1e)

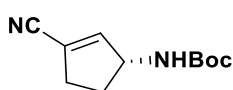


Se añadió ácido clorhídrico acuoso al 10% (750 ml) a cinc (272,0 g, 4,10 mol) con agitación a temperatura ambiente. Tras 5 min, se decantó el ácido clorhídrico y se lavó el cinc con acetona (2 x 100 ml) y dietil éter (2x 100 ml). Se secó el cinc a vacío (se liberó el vacío bajo nitrógeno); se añadió cinc de flujo libre a una suspensión de acetato de plata en ácido acético en ebullición. Tras 1 min, se decantó el sobrenadante y se lavó el par de Zn-Ag negro con ácido acético (200 ml), éter (4x 100 ml) y metanol (2x 100 ml). A un par de Zn-Ag húmedo se le añadió una disolución de (S)-2-bromo-3-hidroxíciclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1d, 130,0 g, 0,69 mol) en metanol (600 ml) a 25°C y se agitó a 25°C durante 24,0 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con metanol (50 ml), se concentró el filtrado y después se repartió entre éter (1000 ml) y ácido clorhídrico acuoso al 30% (300 ml). Se separó la fase de éter, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 20-22% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (64,1 g, 85,0%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,64(s, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,46-2,49 (m, 1H), 1,95 (s.a., se intercambia con D_2O , 1H), 1,83-1,87 (m, 1H).

EM: m/z 108 (M+1).

Etapas 6: (R)-(3-cianociclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (compuesto 1f)

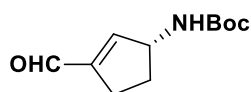


A una disolución con agitación de (S)-3-hidrox ciclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1e, 64,0 g, 0,58 mol) en tetrahidrofurano (500 ml), se le añadió [azido(fenoxi)fosforil]oxibenceno (210,0 g, 164,9 ml, 0,76 mol) a 0°C gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (116,0 g, 115,0 ml, 0,76 mol) a la mezcla de reacción a 0°C. Se dejó agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se añadieron trifenilfosfina (169,0 g, 0,64 mol) y agua (140 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se añadió anhídrido de Boc (141,0 g, 150 ml, 0,64 mol) a la mezcla de reacción a 0°C seguido por adición de trietilamina (89,0 g, 123,0 ml, 0,88 mol), se calentó gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con agua (50 ml). Se concentró la mezcla de reacción; y al residuo se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto bruto; que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 10% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,14 g, 45,0%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,57 (s, 1H), 4,88-4,90 (m, 1H), 4,63 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 2,45-2,70 (m, 3H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

EM: m/z 207 (M+1).

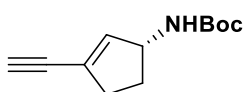
Etapa 7: (R)-(3-formilciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (compuesto 1g)



5 A una disolución con agitación de (R)-(3-cianociclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (compuesto 1f, 10,0 g, 48,0 mmol) en diclorometano (100 ml), se le añadió hidruro de diisobutil-aluminio (72 ml, disolución 1 M en tolueno, 72,0 mmol) a -40°C. Se retiró un baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta
10 temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Volvió a enfriarse la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) a 0°C. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol al 10% en diclorometano (100 ml) y se agitó durante 10 min y se filtró
15 a través de un lecho de Celite. Se lavó el lecho de Celite con metanol al 10% en diclorometano (100 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida para obtener producto bruto; que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 25% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto
20 del título (0,050 g, 43,1%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 9,83 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,89-4,92 (m, 1H), 4,60 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,40-2,51 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

25 Etapa 8: (R)-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (compuesto 1h)



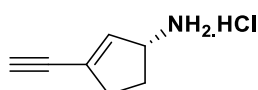
30 A la disolución con agitación de trimetilsilildiazometano (12,3 ml, disolución 2 M en dietil éter, 24,6 mmol) en tetrahidrofurano (15

ml) se le añadió n-butil-litio (15,5 ml, disolución 1,6 M en hexano) a -78°C gota a gota y se agitó durante 30 min. Se añadió (R)-(3-formilciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (compuesto 1g, 4,0 g, 18,9 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml), se lavó la fase orgánica con agua (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener producto bruto; que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 15% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (2,8 g, 70,5%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,04 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 4,91 – 4,72 (m, 1H), 4,56 (s.a., se intercambia con D_2O , 1H), 3,07 (s, 1H), 2,62 – 2,48 (m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 2H), 1,71 – 1,53 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

EM: m/z 207 (M+1).

Etapla 9: clorhidrato de (R)-3-etinilciclopent-2-enamina (compuesto 1i)

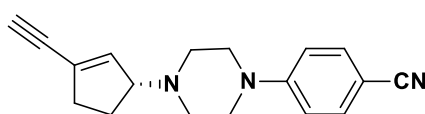


A una disolución con agitación de (R)-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (compuesto 1h, 1,5 g, 7,24 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió ácido clorhídrico (2,2 ml, disolución 4 M en dioxano, 72,4 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta sequedad. Se sometió un residuo

a evaporación conjunta con tolueno para obtener el producto del título (0,95 g, 95,5%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8,26 (s.a., se intercambia con D₂O, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,24-4,26 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,59-2,62 (m, 1H), 2,41-2,42 (m, 1H), 2,24-2,27 (m, 1H), 1,79-1,82 (m, 1H).

Etapas 10: (R)-4-(4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1j)



Al clorhidrato de (R)-3-etinilciclopent-2-enamina (compuesto 1i, 6,8 g, 47,3 mmol) y 4-(bis(2-cloroetil)amino)benzonitrilo (preparado según el procedimiento notificado en el documento US6455528, 14,53 g, 61,6 mmol) se les añadieron bicarbonato de sodio (19,9 g, 237,0 mmol), yoduro de potasio (19,6 g, 118,0 mmol) y n-butanol (70 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno sobre un baño de aceite precalentado. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (40 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida para obtener un producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 15% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (10,5 g, 82,0%).

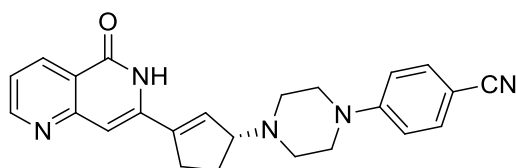
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 7,56 – 7,47 (m, 2H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 6,18 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 3,41 – 3,26 (m,

4H), 3,08 (s, 1H), 2,74 – 2,61 (m, 4H), 2,62 – 2,42 (m, 2H), 2,14 – 1,85 (m, 2H).

EM: m/z 278 (M+1).

5

Etapas 11: (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1)



10

15

20

25

A una disolución de ácido 2-bromonicotínico (0,947 g, 4,69 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml, desgasificado mediante gas nitrógeno) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,253 g, 0,361 mmol) a 25°C. Se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 70°C durante 10 min y a esta mezcla de reacción calentada se le añadió diisopropiletilamina (3,78 ml, 21,63 mmol) seguido por la adición de una disolución de (R)-4-(4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1j, 1,0 g, 3,61 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml). Se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar producto intermedio bruto; que se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). A esta disolución de producto intermedio bruto se le añadió amoníaco en metanol (50 ml, disolución 7 M en metanol, 361,0 mmol) a 25°C y se calentó a 90°C durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida para

obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,110 g, rendimiento del 7,68%).

5

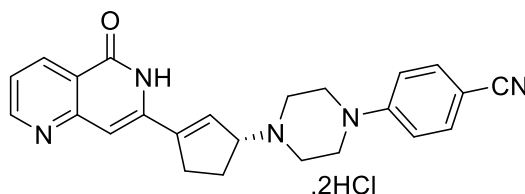
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,47 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,90 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 4H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 4H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,98 – 1,80 (m, 1H), 1,38 – 1,13 (m, 1H).

10

EM: m/z 398,3 (M+1).

15

Etapla 12: (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1, sal clorhidrato)



20

25

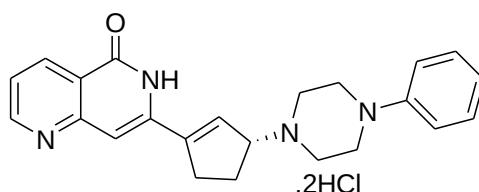
Se calentó una disolución de (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo compuesto 1, 90 mg, 0,226 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) a 65°C y se añadió ácido clorhídrico en metanol (0,830 ml, 0,498 mmol, disolución 3 M) a la misma temperatura en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 5 min. Después se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 25°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (10 ml) y se recogió el producto tras la filtración. Se lavó el sólido resultante con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida durante 3 h a 40°C para obtener el compuesto del título (0,095 g, rendimiento del 89%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,73 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,49 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,00 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,73-4,53 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,12 (dd, J = 20,0, 9,6 Hz, 2H), 2,90 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (q, J = 7,6 Hz, 2H).

EM: m/z 398,2 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1 con cambios apropiados en los reactantes y las condiciones de reacción.

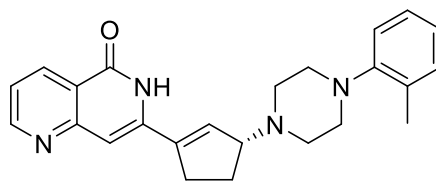
(R)-7-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 21, sal clorhidrato)



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,75 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,16 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,03 – 8,95 (m, 1H), 8,65 – 8,57 (m, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,27 – 3,08 (m, 4H), 2,94 – 2,87 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 2H).

EM: m/z 373,0 (M+1).

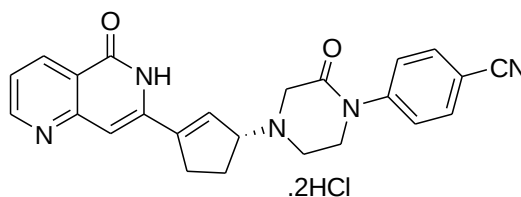
(R)-7-(3-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 3)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,49 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H) 8,95 – 8,87 (m, 1H), 8,52 – 8,44 (m, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,06 – 6,91 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 3,99 – 3,83 (m, 1H), 2,95 – 2,81 (m, 4H), 2,80 – 2,56 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H).

EM: m/z 386,8 (M+1).

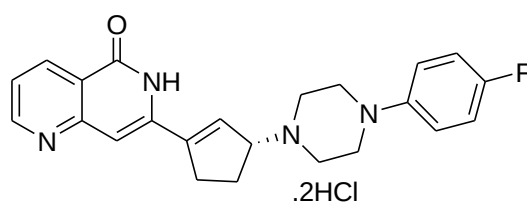
(R)-4-(2-oxo-4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 13, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 12,45 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,69 (s s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,99 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 2H), 4,35 – 4,22 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 1H), 3,65 – 3,48 (m, 1H), 3,03 – 2,86 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 2H).

EM: m/z 412,1 (M+1).

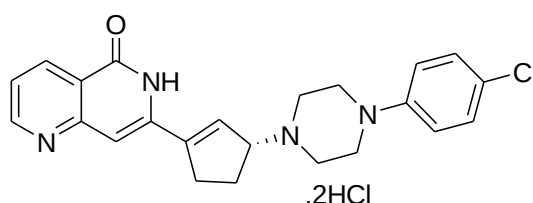
(R)-7-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 22, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\square$ 11,89 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,52 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,30 – 3,11 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H).

EM: m/z 391,2 ($M+1$).

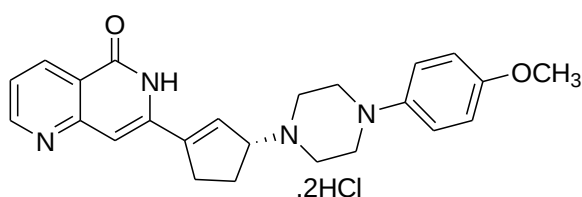
(R)-7-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 24, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\square$ 11,79 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,43 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,26-3,12 (m, 4H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 2H).

EM: m/z 407,1 ($M+1$).

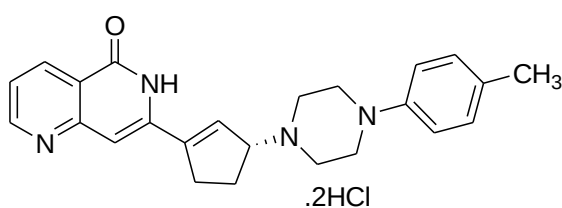
(R)-7-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 25, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\square$ 11,96 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,62 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,06 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 3H), 4,70 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 – 3,50 (m, 2H), 3,33 – 3,14 (m, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,49 - 2,42 (s, 2H), 2,37 - 2,31 (m, 2H).

EM: m/z 403,1 ($M+1$).

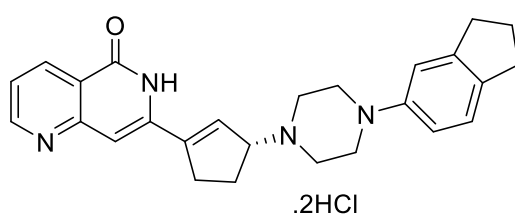
(R)-7-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 26, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\square$ 11,80 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,34 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,02 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,96 – 6,91 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,28 – 3,08 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

EM: m/z 387,1 ($M+1$).

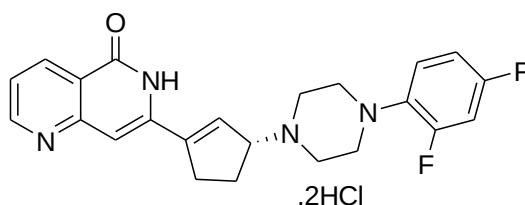
(R)-7-(3-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 30, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\square$ 11,81 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,31 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,02 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,83 – 6,80 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,28-3,11 (m, 5H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 3H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,09 – 1,92 (m, 2H).

EM: m/z 414,2 ($M+1$).

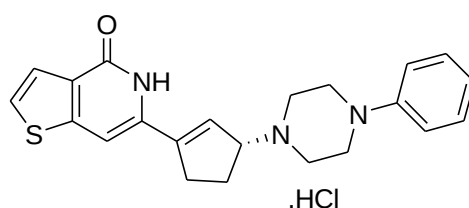
(R)-7-(3-(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 39, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\square$ 11,79 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,45 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,01 (dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 3H), 3,15 – 3,32 (m, 4H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 2H).

EM: m/z 409,1 ($M+1$).

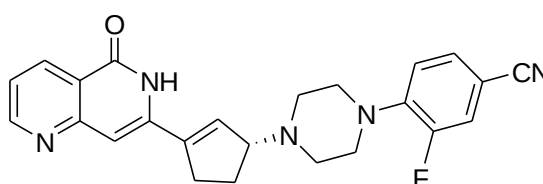
(R)-6-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (compuesto 48, sal clorhidrato)



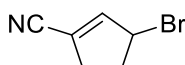
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,41 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,36 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 7,69 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 3,26-3,09 (m, 4H), 2,94-2,74 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H).

EM: m/z 378,1 ($M+1$).

Ejemplo 2: Síntesis de (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 23)



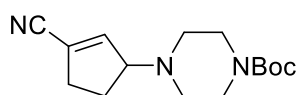
Etapas 1: 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 23a)



A una disolución con agitación de ciclopent-1-enocarbonitrilo (50 g, 537 mmol) en tetraclorometano (400 ml) a 25°C se le añadió N-bromosuccinimida (96 g, 537 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 1% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (60,0 g, 65%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\square$ 6,77-6,73 (m, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H) 2,95-2,86 (m, 1H) 2,67-2,42 (m, 3H).

5 Etapa 2: 4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23b)

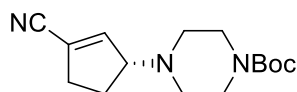


A una disolución con agitación de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (59,5 g, 320 mmol) en dimetilformamida (400 ml) se le añadió trietilamina (134 ml, 959 mmol) a 25°C y se agitó la mezcla de
10 reacción durante 10 minutos. A la mezcla anterior se le añadió 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 23a, 55 g, 320 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo obtenido con agua
15 (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando
20 el 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (35,0 g, rendimiento del 39,5%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\square$ 6,66-6,64 (m, 1H) 3,97-3,93 (m, 1H), 3,45-2,42 (m, 4H), 2,65-2,57(m, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,11-
25 2,04 (m, 1H) 1,97-1,89 (m, 1H) 1,47 (s, 9H).

Se llevó a cabo una separación quiral de 4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo racémico (compuesto 23b, racémico, 30 g) usando una columna quiral para obtener

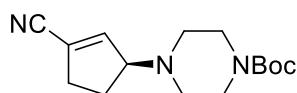
(R)-4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23b'; 12 g)



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

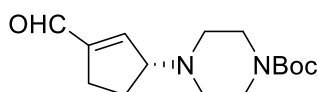
Y

(S)-4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23b"; 11,5 g)



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

Etapas 3: (R)-4-(3-formilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23c)

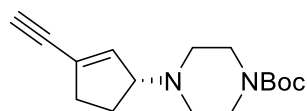


A una disolución con agitación de (R)-4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23b', 10 g, 36,1 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se le añadió hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL-H) (43,3 ml, disolución 1 M en tolueno, 43,3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C a lo largo de un periodo de 30 min. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a lo largo de un periodo de 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml), se extinguió con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se agitó

la mezcla de reacción durante 15 min. Se filtró la masa de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó el residuo con acetato de etilo (100 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 35 – 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (4,0 g, 39,6%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,84 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,99 (dt, $J = 6,4, 3,2$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,66 – 2,38 (m, 6H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapas 4: (R)-4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23d)

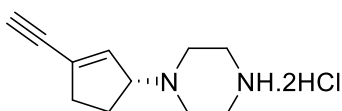


A una disolución con agitación de trimetilsilildiazometano (10,70 ml, 21,40 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añadió *n*-butil-litio (8,56 ml, 21,40 mmol, disolución 1,6 M en hexano) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C . Se agitó la mezcla resultante durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió lentamente una disolución de (R)-4-(3-formilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23c, 5,0 g, 17,83 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a la misma temperatura. Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener un producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200

de malla) usando el 45-50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (2,5 g, 50,7%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): □ 6,15 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 3,95 – 3,85 (m, 1H), 3,52 (s, 4H), 3,06 (s, 1H), 2,61 – 2,38 (m, 6H), 2,05 – 1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

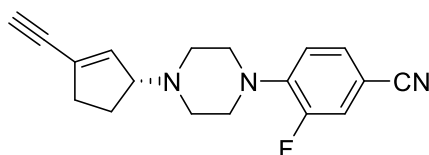
Etapa 5: clorhidrato de (R)-1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazina (compuesto 23e)



A una disolución de (R)-4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23d, 2 g, 7,24 mmol) en diclorometano seco (250 ml) se le añadió ácido clorhídrico (12,06 ml, 36,2 mmol, disolución 4 M en 1,4-dioxano) gota a gota a 0-5°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1-2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se lavó el residuo con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): □ 12,19 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,73 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 6,23 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 3,79 – 3,20 (m, 9H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 2H).

Etapa 6: (R)-4-(4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo (compuesto 23f)

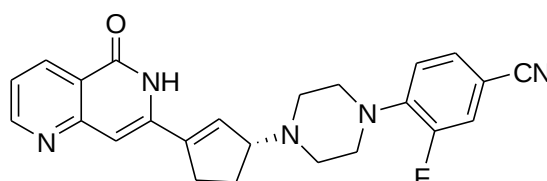


A una disolución de clorhidrato de (R)-1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazina (compuesto 23e, 2,5 g, 14,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron 3,4-difluorobenzonitrilo (1,960 g, 14,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y carbonato de potasio (5,88 g, 42,6 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 120 - 125°C durante 18-20 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100 -200 de malla) usando el 20-30% de acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (1,2 g, 30,5%).

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

EM: m/z 296 (M+1).

Etapas 7: (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 23)

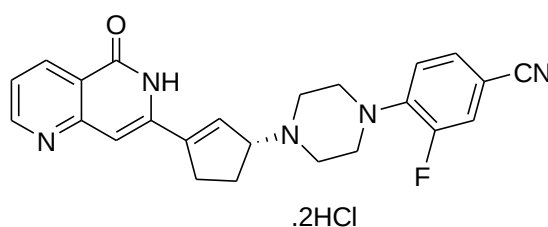


A una disolución de ácido 2-bromonicotínico (0,947 g, 4,69 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml, desgasificado mediante gas nitrógeno) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,253

g, 0,361 mmol) a 25°C. Se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 70°C durante 10 min y a esta mezcla de reacción calentada se le añadió diisopropiletilamina (3,78 ml, 21,63 mmol) seguido por la adición de una disolución de (R)-4-(4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo (compuesto 23f, 1,0 g, 3,61 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml). Se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar producto intermedio bruto; que se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). A esta disolución de producto intermedio bruto se le añadió amoniaco en metanol (50 ml, 361,0 mmol) a 25°C y se calentó a 90°C durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,110 g, rendimiento del 7,68%).

EM: m/z 415 (M+1).

Etapa 8: (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 23, sal clorhidrato)



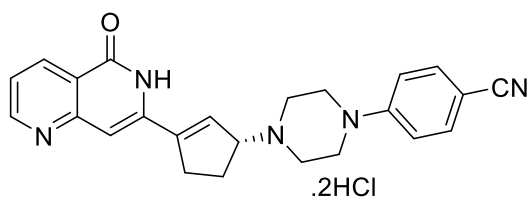
Se calentó una disolución de (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 23, 90 mg, 0,226 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) a 65°C y se añadió ácido clorhídrico en metanol (0,830 ml, 0,498 mmol, disolución 3 M) a la misma temperatura en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 5 min. Después se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 25°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (10 ml) y se recogió el producto tras la filtración. Se lavó el sólido con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida durante 3 h a 40°C para obtener el compuesto del título (0,095 g, rendimiento del 89%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,86 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 2H), 9,04 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,84 – 8,60 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 13,1, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,31-1,16 (m, 2H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H).

EM: m/z 415,9 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 2 con cambios apropiados en los reactantes, si se requería el estereoisómero (compuesto 23b”) y en las condiciones de reacción.

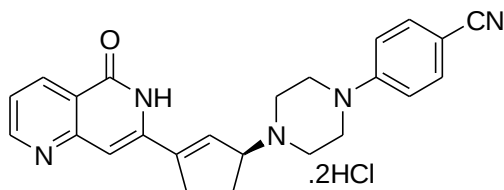
(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,73 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,49 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,00 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,73-4,53 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,12 (dd, $J = 20,0, 9,6$ Hz, 2H), 2,90 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,40 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H).

EM: m/z 398,3 ($M+1$).

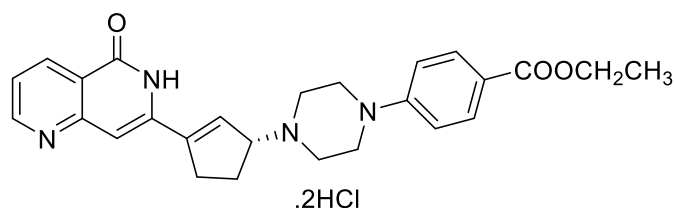
(S)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 4, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,73 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,49 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,00 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,73-4,53 (m, 2H), 4,15 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,12 (dd, $J = 20,0, 9,6$ Hz, 2H), 2,90 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,40 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H).

EM: m/z 398,1 (M+1).

(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzoato de etilo (compuesto 20, sal clorhidrato)

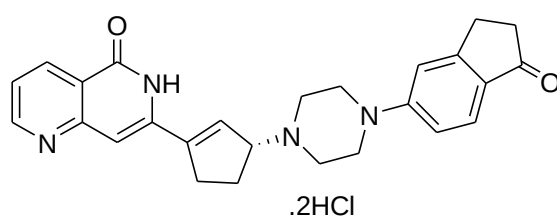


^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,71(s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,28 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,99 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,61 – 8,59 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,26 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,41-3,13 (m, 4H), 2,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

10

EM: m/z 445,1 (M+1).

(R)-7-(3-(4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 29, sal clorhidrato)



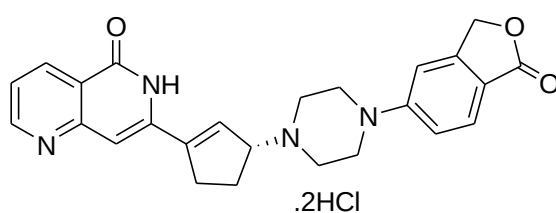
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,76 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,52 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 2H).

20

25

EM: m/z 427,3 (M+1).

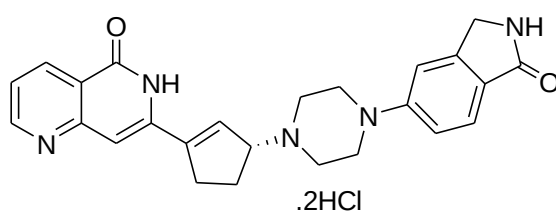
(R)-7-(3-(4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 31, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,66 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,12 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,02 – 8,95 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,62 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 2H).

EM: m/z 429,1 (M+1).

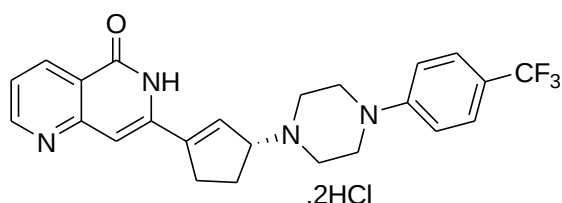
(R)-7-(3-(4-(1-oxoisoindolín-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 32, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,58 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,40 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,96 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,11-3,19 (m, 4H), 2,93 (s, 2H), 2,41-2,44 (m, 2H).

EM: m/z 428,1 (M+1).

(R)-7-(3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 33, sal clorhidrato)



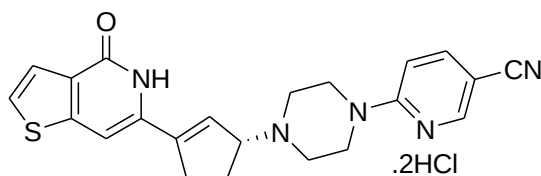
5

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,69 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,30 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,99 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,9 - 4,61 (m, 1H), 4,11 - 4,07 (m, 2H), 3,68 – 3,54 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 1,54- 1,52 (m, 2H).

10

EM: m/z 441,3 (M+1).

(R)-6-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 50, sal clorhidrato)



15

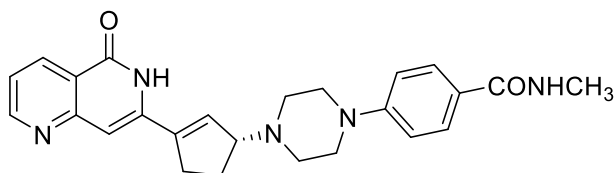
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,56 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,35 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,68- 4,61 (m, 3H), 3,61-3,45 (m, 4H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,89-2,7(m, 2H),2,39- 2,37 (m, 2H).

20

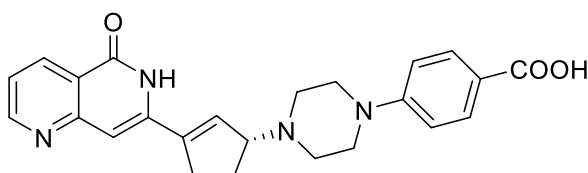
EM: m/z 404,3 (M+1).

25

Ejemplo 3: Síntesis de (R)-N-metil-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 18)



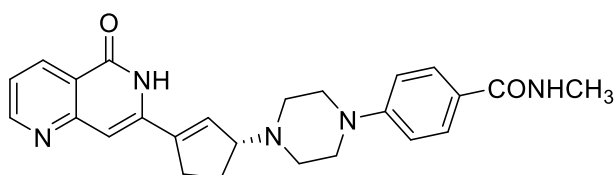
Etapa 1: ácido (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzoico (compuesto 18a)



A la disolución con agitación de (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzoato de etilo (compuesto 20, 1,6 g, 3,60 mmol) en etanol (20 ml), tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió NaOH (0,576 g, 14,40 mmol) en agua (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min y se calentó a 70°C durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió agua (10 ml) a la reacción seguido por HCl al 10% (hasta pH ácido). Se filtró el sólido obtenido. Se lavó el residuo con agua y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar 1 g (66%) del compuesto del título como sólido blanco.

EM: m/z 417 (M+1).

Etapa 2: (R)-N-metil-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 18)

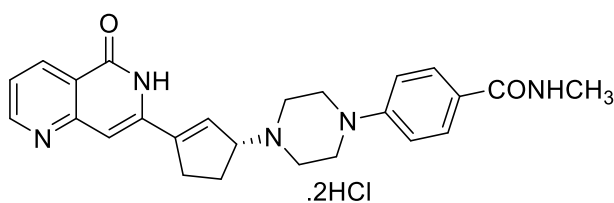


A la disolución enfriada (10°C) y con agitación de ácido (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il) benzoico (compuesto 18a, 0,5 g, 1,20 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) se le añadieron HATU (1,14 g, 3,00 mmol), DIPEA (0,839 ml, 4,80 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió metilamina (2,4 ml, 4,80 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se añadió agua helada (20 ml) y se filtró la masa de reacción. Se lavó el residuo obtenido con agua; se secó a vacío para proporcionar 300 mg (58%) del compuesto del título como sólido amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,48 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,5, 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,0-6,92 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,83 – 2,57 (m, 7H), 2,55 (s, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H).

EM: *m/z* 430,1 (*M*+1).

Etapas 3: (R)-N-metil-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 18, sal clorhidrato)



A la suspensión con agitación de (R)-N-metil-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida

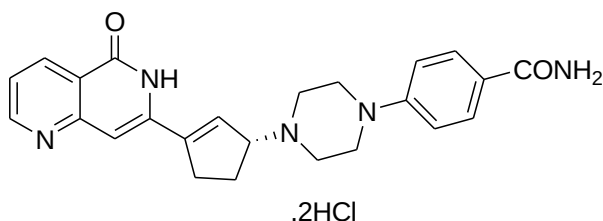
(compuesto 18, 0,300 g, 0,698 mmol) en metanol (5 ml) y DCM (5 ml) se le añadió gota a gota HCl (1,397 ml, 5,59 mmol) 4 M en dioxano a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió dietil éter (10 ml). Se filtró el sólido obtenido y se secó a vacío para proporcionar 280 mg (80%) del compuesto del título como sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,67 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,99 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,98 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,59 (dd, $J = 8,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,06 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,91(s, 2H), 2,76 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,42-2,38 (m, 2H).

EM: m/z 430,1 ($M+1$).

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 3 con cambios apropiados en los reactantes y las condiciones de reacción.

(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 19, sal clorhidrato)

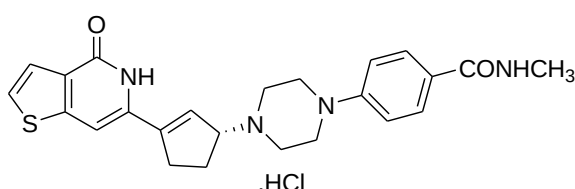


^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,73 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,34 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,99 (dd, $J = 5,0,1,7$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,0,5,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz,

2H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,05(d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 3,29-3,13 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

5 EM: m/z 416,3 (M+1).

(R)-N-metil-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il) ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 49, sal clorhidrato)



10

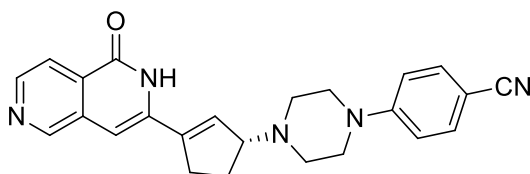
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ 11,41 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,29 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,03 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 13 Hz, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 2H).

15

EM: m/z 435,2 (M+1).

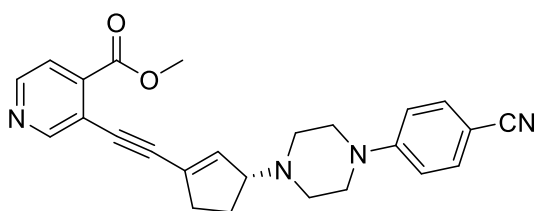
20

Ejemplo 4: Síntesis de (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 36)



25

Etapas 1: (R)-3-((3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)etiril)isonicotinato de metilo (compuesto 36a)

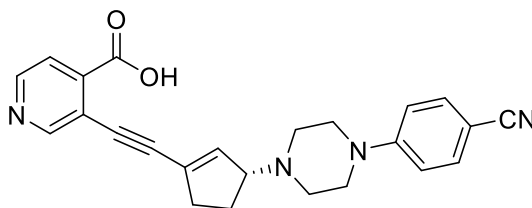


A una disolución de 3-bromoisonicotinato de metilo (2,337 g, 10,82 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml, desgasificado mediante gas nitrógeno) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,633 g, 0,901 mmol) a 25°C. Se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 80°C durante 10 min y a esta mezcla de reacción calentada se le añadió diisopropiletilamina (9,45 ml, 54,10 mmol) seguido por la adición de una disolución de (R)-4-(4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1j, preparado según el procedimiento facilitado en el ejemplo 1; etapa 10, 2,5 g, 9,01 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Se calentó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 18 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml). Se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar producto intermedio bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 70-100% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,5 g, rendimiento del 40,3%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 8,89 – 8,81 (m, 1H), 8,70 – 8,60 (m, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,54 – 3,38 (m, 4H), 2,85 – 2,63 (m, 6H), 2,24 – 2,02 (m, 3H).

EM: m/z 413 ($M+1$).

Etapa 2: ácido (R)-3-((3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)etinil)isonicotínico (compuesto 36b)

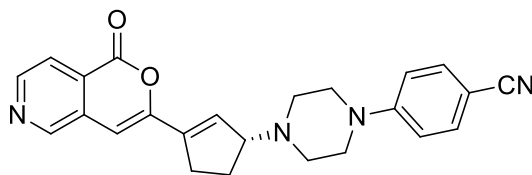


A una disolución con agitación de (R)-3-((3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)etinil)isonicotinato de metilo (compuesto 36a, 1,5 g, 3,64 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (0,582 g, 14,55 mmol) en agua (10 ml), a 25-30°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a la misma temperatura. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se destiló la mezcla de reacción a presión reducida completamente hasta sequedad. Se disolvió el sólido pegajoso obtenido en agua (50 ml), se observó una disolución transparente y después se lavó con acetato de etilo (25 ml) para eliminar las impurezas. Se separó la fase acuosa, se enfrió a 0-5°C y después se ajustó el pH a ~3 usando ácido clorhídrico acuoso diluido (1:1) a 0-5°C, el compuesto sólido precipitó. Se agitó el compuesto sólido obtenido durante 10-15 min a la misma temperatura y se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua helada (10 ml), se secó hasta sequedad para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 83,0%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 8,79 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 6H), 2,92 – 2,73 (m, 4H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,18 – 1,95 (m, 2H).

EM: m/z 399 (M+1).

Etapa 3: (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1H-pirano[4,3-c]piridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il) piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 36c)

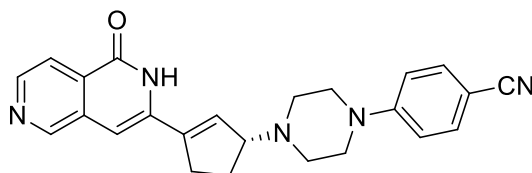


A una disolución de ácido (R)-3-((3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)etnil)isonicotínico (compuesto 36b, 1,1 g, 2,76 mmol) en diclorometano anhidro:tetrahidrofurano (100 ml, razón: 1:1), se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,621 g, 4,14 mmol) a 0-5°C y se agitó la mezcla de reacción durante 48 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción a 0-5°C y después se diluyó con dietil éter (25 ml), precipitó un compuesto sólido. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura y se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con dietil éter (10 ml) y se secó completamente para obtener el compuesto del título (490 mg, rendimiento del 44,5%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 9,84 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 2H), 3,75 – 3,50 (m, 2H), 3,35 – 3,20 (m, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 3H), 2,96 – 2,68 (m, 3H), 2,46-2,28 (m, 2H).

EM: m/z 399 (M+1).

Etapa 4: (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 36)

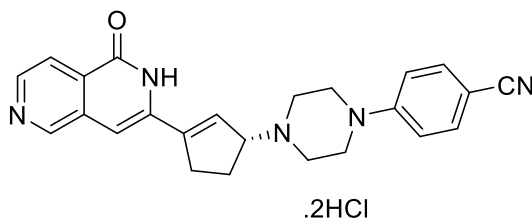


A una disolución de (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1H-pirano[4,3-c]piridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 36c, 300 mg, 0,753 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), se le añadió amoniaco en metanol (10,76 ml, 75 mmol) a 25°C. Se agitó la mezcla de reacción en reactor de bomba de acero durante 12 h a 80-85°C. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 2-5% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,050 g, rendimiento del 16,71%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,53 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,08 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 4H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 4H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,98 – 1,80 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 1H).

EM: m/z 398,3 (M+1).

Etapas 5: (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 36, sal clorhidrato)



Se calentó una disolución de (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo

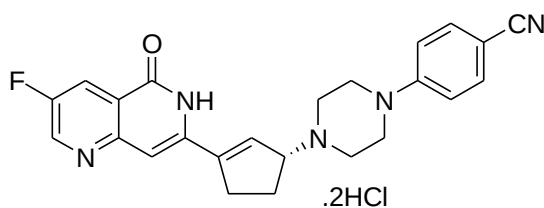
(compuesto 36, 40 mg, 0,101 mmol) en diclorometano (2 ml) y metanol (2 ml) a 65°C y se añadió ácido clorhídrico en metanol (0,587 ml, 0,352 mmol, disolución 3 M) a la misma temperatura en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 5 min. Después se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 25°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (10 ml) y se recogió el producto tras la filtración. Se lavó el compuesto sólido con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida durante 3 h a 40°C para obtener el compuesto del título (0,035 g, rendimiento del 88%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,74 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, s, 1H), 11,46 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,14 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 2H), 3,34 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 2H), 2,45 – 2,35 (m, 2H).

EM: m/z 398,3 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 4 con cambios apropiados en los reactantes y las condiciones de reacción. Si se requiere, se usa el compuesto 23b” como material de partida y se sigue el procedimiento descrito de la etapa 3 a la etapa 6 del ejemplo 2 para preparar el producto intermedio requerido.

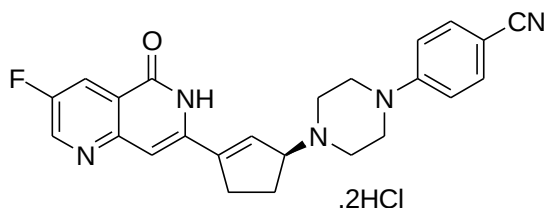
(R)-4-(4-(3-(3-fluoro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il) ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 2, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ 11,70 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,32 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,01 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,38 (s, 2H).

EM: m/z 416,1 ($M+1$).

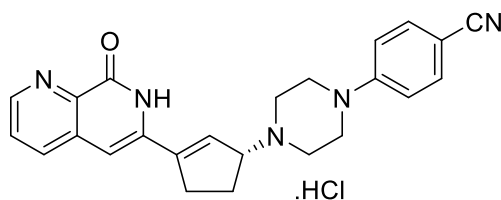
(S)-4-(4-(3-(3-fluoro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 5, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ 11,69 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,30 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,00 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 2H).

EM: m/z 416 ($M+1$).

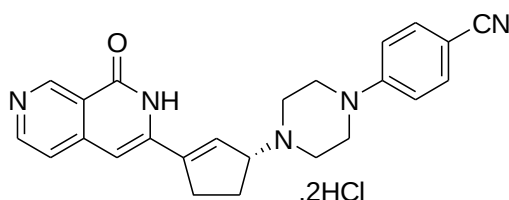
(R)-4-(4-(3-(8-oxo-7,8-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 37, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\square$ 11,83 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,60 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,87 – 8,84 (m, 1H), 8,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,83-6,85 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,14 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 3,20 – 3,07 (m, 2H), 2,88 – 2,78 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 2H).

EM: m/z 398,3 ($M+1$).

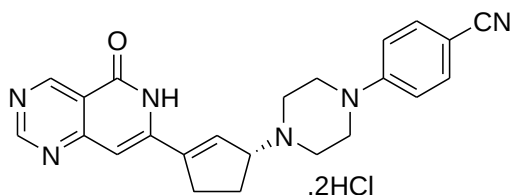
(R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,7-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 38, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 12,08 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,78 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,41 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 2H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,24 – 3,06 (m, 2H), 2,99 – 2,80 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 2H).

EM: m/z 398,4 ($M+1$).

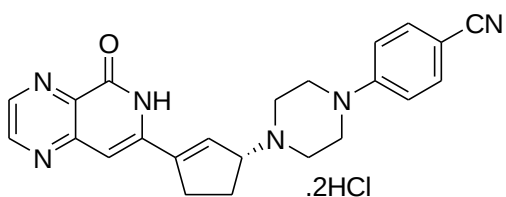
(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 40, sal clorhidrato)



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,93 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,55 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,59 – 3,53 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,26 – 3,07 (m, 2H), 2,96 – 2,84 (m, 2H), 2,45 – 2,35 (m, 2H).

EM: m/z 399,1 (M+1).

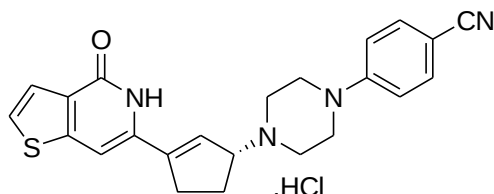
(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-b]pirazin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 41, sal clorhidrato)



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,84 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,59 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,14 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,34 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,44- 2,34 (m, 2H).

EM: m/z 399,1 (M+1).

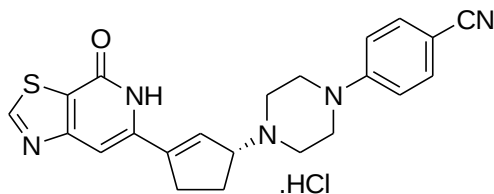
(R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 42, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\square$ 11,38 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,08 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 7,75 – 7,64 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,14 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 2H).

EM: m/z 403,1 ($M+1$).

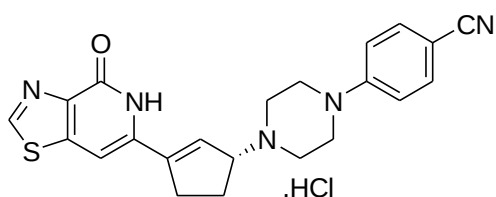
(R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 43, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\square$ 11,81 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,98 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,60 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,61 – 3,57 (m, 2H), 3,37 – 3,27 (m, 4 H), 2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,41 – 2,37 (m, 2H).

EM: m/z 404,1 ($M+1$).

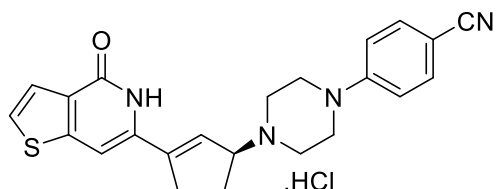
(R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 44, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\square$ 11,67 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,96 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,21 (s, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 3,34 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 2H).

EM: m/z 404,2 ($M+1$).

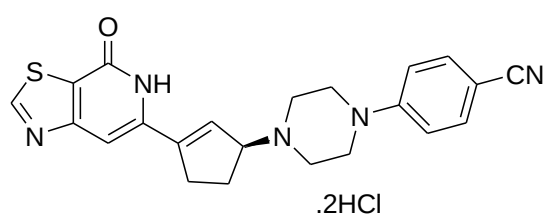
(S)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 45, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\square$ 11,39 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,07 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 7,75 – 7,64 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,14 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 2H).

EM: m/z 425,0 ($M+23$).

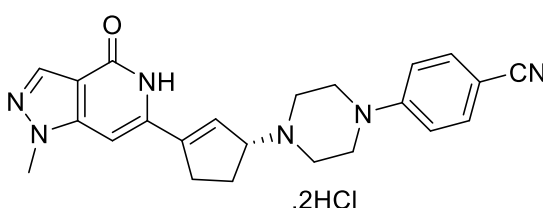
(S)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 46, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\square$ 11,80 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,99 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,60 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,61 – 3,57 (m, 2H), 3,37 – 3,27 (m, 4 H), 2,92 – 2,89 (m, 2H), 2,41 – 2,38 (m, 2H).

EM: m/z 404,2 ($M+1$).

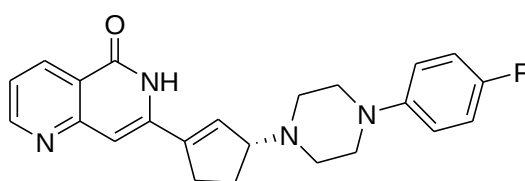
(R)-4-(4-(3-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 53, sal clorhidrato)



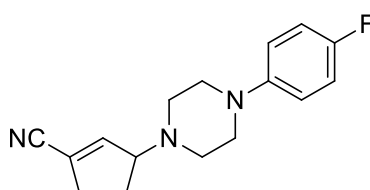
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,25 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,99 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77 – 3,48 (m, 4H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,96 – 2,80 (m, 2H).

EM: m/z 423,1 ($M+23$).

Ejemplo 5: Síntesis de (R)-7-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 22)



Etapa 1: 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 22a)

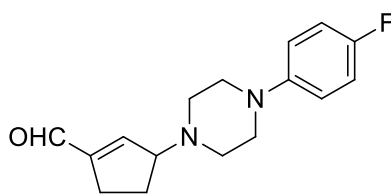


A una disolución con agitación de 1-(4-fluorofenil)piperazina (50,3 g, 279 mmol) en acetonitrilo (700 ml) se le añadió carbonato de potasio (80 g, 581 mmol) a 0°C y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y fue seguido por 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1a, 40 g, 233 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (3 l) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 700 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 20-50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (50 g, rendimiento del 79%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,08 – 7,01 (m, 2H), 6,99 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,05 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,71 – 2,51 (m, 6H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 1H).

EM: m/z 272,4 ($M+1$).

Etapa 2: 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbaldehído (compuesto 22b)

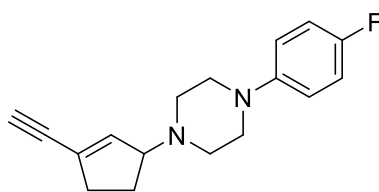


A una disolución con agitación de 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 22a, 50 g, 184 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió hidruro de di-isobutil-aluminio (221,0 ml, 221,0 mmol, disolución 1 M en tolueno) a -78°C a lo largo de un periodo de 30 min. Se calentó la mezcla de reacción hasta 25-30°C y se agitó durante 18-20 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml) y se extinguió con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se filtró la masa de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho de Celite con acetato de etilo (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 45-50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (12 g, rendimiento del 23%).

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

EM: m/z 274,4(M+1).

Etapas 3: 1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina (compuesto 22c)

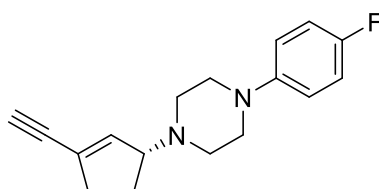


A una disolución con agitación de trimetilsilildiazometano (32,8 ml, 65,6 mmol, disolución 2 M en hexano) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añadió n-butil-litio (41,0 ml, 65,6 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura. A esta mezcla de reacción se le añadió una disolución de 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbaldehído (compuesto 22b, 12 g, 43,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a la misma temperatura y se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18-20 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 45-50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (6,0 g, rendimiento del 50%).

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

EM: m/z 271 (M+1).

Se llevó a cabo una separación quiral de 1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina racémica (compuesto 22c, racémico, 30 g) usando una columna quiral para obtener (R)-1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina (compuesto 22c'; 12 g)



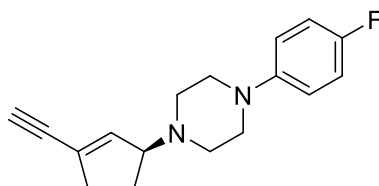
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 7,01 – 6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 2H), 6,21 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,17 (s, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,74 (s, 4H), 2,64 – 2,43 (m, 2H), 2,16 – 1,91 (m, 2H).

5

EM: m/z 271 ($M+1$).

y

(S)-1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina
(compuesto 22c"; 11,5 g)



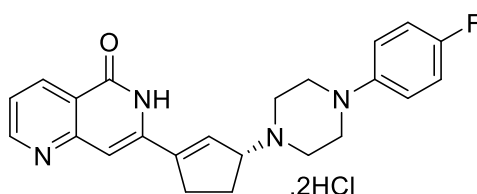
10

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 7,01 – 6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 2H), 6,21 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,17 (s, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,74 (s, 4H), 2,64 – 2,43 (m, 2H), 2,16 – 1,91 (m, 2H).

15

EM: m/z 271 ($M+1$).

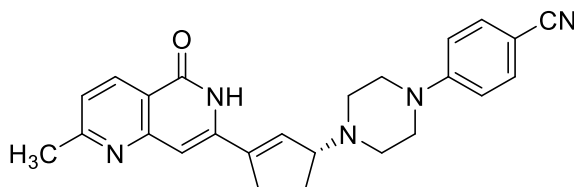
Etapa 4: (R)-7-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 22, sal clorhidrato)



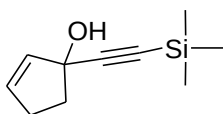
20

Se llevó a cabo la síntesis de (R)-7-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 22, sal clorhidrato) partiendo de (R)-1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-4-(4-fluorofenil)piperazina (compuesto 22c') siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-

Ejemplo 6: Síntesis de (R)-4-(4-(3-(2-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 6)



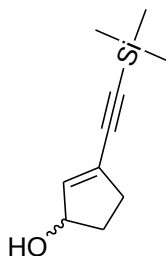
Etapa 1: Síntesis de 1-((trimetilsilil)etinil)ciclopent-2-enol (compuesto 6a)



A una disolución con agitación de trimetilsililacetileno (160 ml, 1,139 mol) en tetrahidrofurano (680 ml) se le añadió n-butil-litio (1,6 M en hexano, 712 ml, 1,139 mol) a -78°C a lo largo de un periodo de 30 minutos bajo atmósfera de N₂ y se dejó agitar la mezcla resultante a lo largo de un periodo de 60 minutos a la misma temperatura. Se añadió ciclopent-2-enona (85 g, 1035 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a la misma temperatura. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a la misma temperatura. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se calentó la mezcla de reacción hasta ~-40°C y se añadió lentamente disolución de cloruro de amonio al 20% (635 ml). Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con metil terc-butyl éter (MTBE) (500 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (3 x 500 ml) seguido por disolución de salmuera (500 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto aceitoso que se purificó mediante destilación a alto vacío (temp. de baño de aceite de 115-130°C) para obtener 101,00 g (54,1%) del compuesto del título como líquido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,01 (dt, $J = 5,0, 2,2$ Hz, 1H), 5,82 (dt, $J = 4,9, 2,1$ Hz, 1H), 2,62 – 2,50 (m, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 2H), 0,18 (s, 9H).

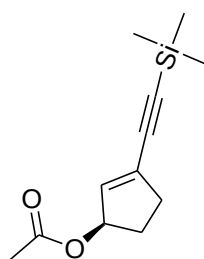
5 Etapa 2: Síntesis de 3-((trimetilsilil)etnil)ciclopent-2-enol (compuesto 6b)



10 A una disolución con agitación de 1-((trimetilsilil)etnil)ciclopent-2-enol (compuesto 6a, 100 g, 555 mmol) en MTBE (800 ml) se le añadió H_2SO_4 al 3% (800 ml) a 10°C y se dejó agitar la mezcla de reacción bifásica resultante a temperatura ambiental durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con MTBE (400 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (3x 400 ml; pH~ 7) y disolución de salmuera (400 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 100,00 g (99,5%) del compuesto del título como líquido.

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,11 (q, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,94 – 4,85 (m, 1H), 2,71 – 2,55 (m, 1H), 2,47 – 2,25 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 0,21 (s, 9H).

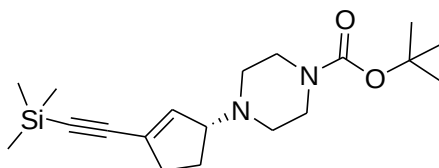
Etapa 3: Síntesis acetato de (R)-3-((trimetilsilil)etnil)ciclopent-2-en-1-ilo (compuesto 6c)



A la disolución con agitación de 3-((trimetilsilil)etnil)ciclopent-2-enol (compuesto 6b, 50 g, 277 mmol) en MTBE (650 ml) se le añadieron acetato de vinilo (51 ml) y lipasa PS'Amano"SD (10 g, al 20% p/p). Se agitó la suspensión anterior a 45°C (temperatura interna) durante 18 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF, que mostró una conversión del 25-30%. Se añadió acetato de vinilo (15 ml, 166,2 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 6 h. Se añadieron acetato de vinilo adicional (15 ml, 166,2 mmol) y 3,0 g de enzima lipasa PS Amano SD (al 6% p/p) y se agitó a la misma temperatura durante 18 h y se monitorizó la reacción mediante CCF, que mostró una conversión de aproximadamente el 50%. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho con MTBE (300 ml). Se purificó un producto bruto mediante cromatografía en columna de sílice (100-200) usando el 5-6% de acetato de etilo en n-hexano para proporcionar (23,00 g, 37,3%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 6,10 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 5,76 – 5,67 (m, 1H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,27 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 0,22 (s, 9H).

Etapas 4: (R)-4-(3-((trimetilsilil)etnil)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 6d)

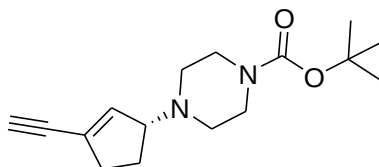


A una disolución desoxigenada con agitación de acetato de (R)-3-((trimetilsilil)etnil)ciclopent-2-en-1-ilo (compuesto 6c, 23 g, 103 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (19,27 g, 103 mmol) en 1,4-dioxano:agua (370 ml:95 ml) a 0-5°C, se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)Pd (0) (0,896 g, 0,776 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0-5°C durante 18 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se filtró la masa de reacción para eliminar la masa heterogénea. Se diluyó el filtrado con *n*-hexano (120 ml) y se extinguió con agua (120 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con *n*-hexano (120 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (120 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se disolvió adicionalmente el producto bruto obtenido en *n*-heptano (230 ml) y se añadió carbono activado (4 g) y se agitó a 25-30°C durante 1 h adicional. Se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida para proporcionar (35,00 g, 97,00%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 6,11 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 4,06 – 3,88 (m, 1H), 3,60 – 3,42 (m, 4H), 2,71 – 2,50 (m, 4H), 2,18 – 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,37 – 1,19 (m, 2H), 0,22 (s, 9H).

EM: m/z - 349,11 (M+1).

Etapa 5: (R)-4-(3-etnilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23d)



Se añadió lentamente TBAF (7,53 ml, 7,53 mmol) a una disolución desoxigenada de (R)-4-(3-((trimetilsilil)etnil)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 6d, 5 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (350 ml) a 25-30°C a lo largo de un periodo de 15 min. Se dejó agitar la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 15-20 min. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con *n*-hexano (200 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con *n*-hexano (200 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (100 ml) y después con salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se disolvió adicionalmente el producto bruto obtenido en *n*-heptano (350 ml) y se trató con carbono activado (4 g) durante 30 min. Se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida para proporcionar producto bruto (23,00 g con el 81% de e.e.).

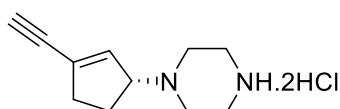
Procedimiento para la potenciación del exceso enantiomérico (e.e.) mediante cristalización

Se disolvió el producto bruto en *n*-heptano (70 ml) a 60-70°C y después se enfrió lentamente hasta 0°C a lo largo de un periodo de 30 min. Se agitó la disolución a 0°C durante 3 h para observar la cristalización selectiva del enantiómero principal. Se separó el sólido, se filtró y se lavó con *n*-heptano (20 ml) frío (de -30 a -40°C). Se secó el sólido filtrado a presión atmosférica para proporcionar compuesto del título (13,50 g, 48,6%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 6,15 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 3,94 – 3,85 (m, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 4H), 3,06 (s, 1H), 2,59 – 2,39 (m, 6H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

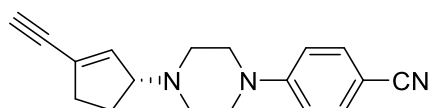
EM: m/z - 277,58 (M+1).

Etapa 6: clorhidrato de (R)-1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazina (compuesto 23e)



A una disolución de (R)-4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23d, 57 g, 206 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (516 ml, 2062 mmol, disolución 4 M en 1,4-dioxano) a 0-5°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida para obtener producto sólido que se evaporó conjuntamente con dietil éter (150 ml), seguido por tolueno (150 ml) para obtener el producto del título (51,0 g, 99,0%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 12,18 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,70 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,57 – 4,50 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,51 – 3,21 (m, 7H), 2,73 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,36 – 2,11 (m, 2H).
Etapa 7: (R)-4-(4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1j)



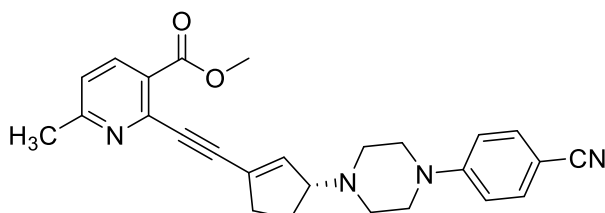
A una disolución de clorhidrato de (R)-1-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazina (compuesto 23e, 47 g, 189 mmol) en dimetilsulfóxido (200 ml) se le añadió carbonato de potasio (117 g, 849 mmol) seguido por la adición de 4-fluorobenzonitrilo (29,7 g, 245 mmol) a 25-30°C. Se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 120°C durante 18 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se vertió la

mezcla de reacción en agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml), se lavó la fase orgánica combinada con agua (300 ml) y disolución de salmuera (300 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para obtener un producto aceitoso bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 35-40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto del título (41,0 g, rendimiento del 78,0%).

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

EM: m/z 277,98 ($M+1$).

Etapas 8: (R)-2-((3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)etinil)-6-metilnicotinato de metilo (compuesto 6e)



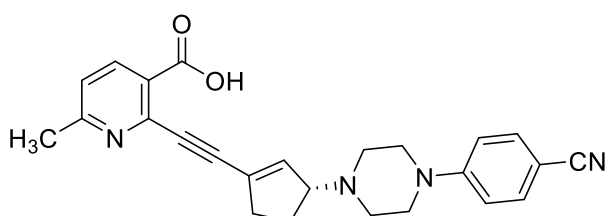
A una disolución con agitación de 2-bromo-6-metilnicotinato de metilo (documento US2010144760, 2,79 g, 12,11 mmol) en acetonitrilo (50 ml) (desgasificado mediante purga de N_2 por separado) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,063 g, 1,514 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C y se añadió lentamente diisopropiletilamina (7,83 g, 60,6 mmol), seguido por una disolución de (R)-4-(4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1j, 2,8 g, 10,10 mmol) en acetonitrilo (20 ml) que se añadió lentamente a la misma temperatura. Se calentó la

mezcla de reacción y se agitó a 80-85°C durante 14 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se destiló la mezcla de reacción a vacío hasta sequedad para obtener un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 60-80% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto del título (0,9 g, rendimiento del 20,90%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 – 6,87 (m, 2H), 6,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,08 – 4,03 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,40 – 3,35 (m, 4H), 2,75 – 2,67 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,13 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H).

EM: m/z 427,24 (M+1).

Etapla 9: ácido (R)-2-((3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)etinil)-6-metilnicotínico (compuesto 6f)



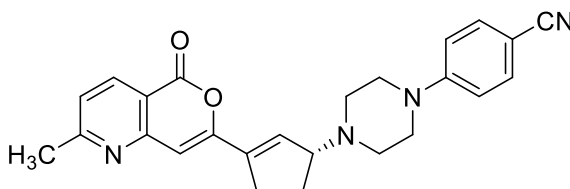
A una disolución con agitación de (R)-2-((3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)etinil)-6-metilnicotinato de metilo (compuesto 6e, 0,9 g, 2,110 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,253 g, 6,33 mmol) disuelto en agua (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó la reacción a la misma temperatura durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se destiló la mezcla de reacción a vacío hasta sequedad para obtener un producto bruto. A este producto bruto se le añadió agua (5 ml) y se ajustó el pH a 5 usando

ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se separó por filtración el sólido precipitado y se secó para obtener el producto del título (0,87 g, rendimiento del 100%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,87 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 3,59 – 3,34 (m, 4H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,84 – 2,61 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 2H).

EM: m/z 413,13 (M+1).

Etapas 10: (R)-4-(4-(3-(2-metil-5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 6g)



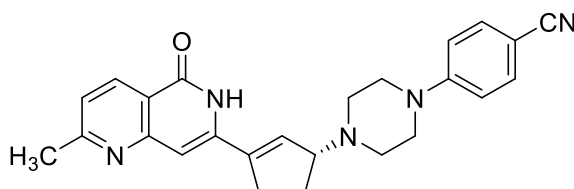
A una disolución con agitación de ácido (R)-2-((3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)etnil)-6-metilnicotínico (compuesto 6f, 0,87 g, 2,109 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y diclorometano (10 ml) se le añadió ácido triflico (1,266 g, 8,44 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la reacción a la misma temperatura durante 48 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se añadió lentamente dietil éter (20 ml) a la mezcla de reacción y se separó por filtración el sólido que precipitó y se secó a vacío para obtener el producto del título (0,8 g, rendimiento del 92%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 2H),

3,66 – 3,58 (m, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,98 – 2,89 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,44 – 2,37 (m, 2H).

5 EM: m/z 413,0 (M+1).

Etapas 11: (R)-4-(4-(3-(2-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 6)



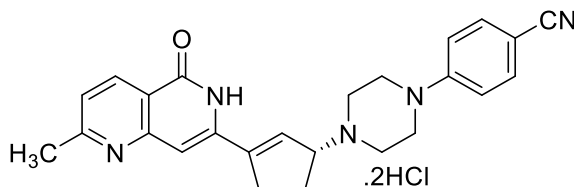
10 A una disolución de (R)-4-(4-(3-(2-metil-5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 6g, 0,8 g, 1,939 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió amoníaco en metanol (13,65 ml, 97 mmol, disolución 7 M en metanol) a 25°C. Se agitó la mezcla de reacción en un reactor de bomba de
15 acero a 80-85°C durante 4 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido que precipitó y se secó para obtener el producto del título (0,65 g, rendimiento del 81%).

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,38 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,93 – 3,88 (m, 1H), 3,21 -3,34 (m, 4H), 2,76 – 2,56 (m, 9H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 1,92 – 1,87 (m, 1H).

25

EM: m/z 412,2 (M+1).

Etapa 12: (R)-4-(4-(3-(2-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 6, sal clorhidrato)



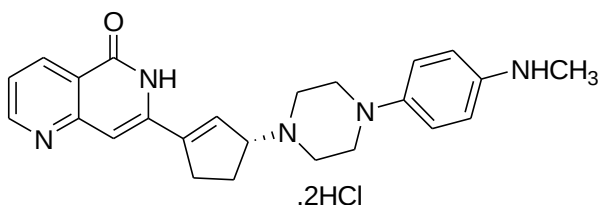
A una suspensión de (R)-4-(4-(3-(2-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 6, 0,05 g, 0,122 mmol) en diclorometano (5 ml) y etanol (5 ml), se le añadió ácido clorhídrico (0,027 g, 0,729 mmol, 3 M en 1,4-dioxano) a 55-60°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (10 ml) y se recogió el producto mediante filtración. Se lavó el compuesto sólido con dietil éter (5 ml) y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (0,049 g, rendimiento del 90%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,86 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,59 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,95 – 2,79 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,46 – 2,36 (m, 2H).

EM: m/z 412,2 ($M+1$).

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 6 con cambios apropiados en los reactantes y las condiciones de reacción.

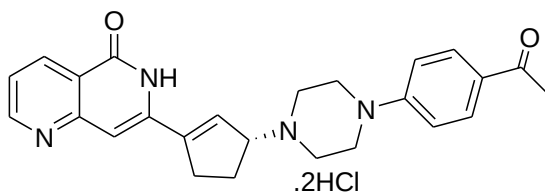
(R)-7-(3-(4-(4-(metilamino)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 27, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ 11,65 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,94 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,98 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,1, 4,7$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,20, 3,13 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 5H), 1,32 – 1,22 (m, 2H).

EM: m/z 401,5 ($M+1$).

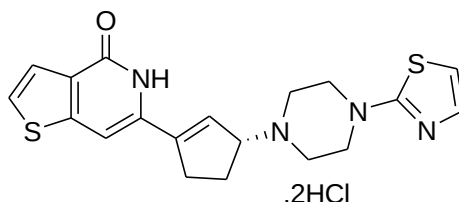
(R)-7-(3-(4-(4-acetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 28, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ 11,68 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,31 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,98 (dd, $J = 4,7, 1,8$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,27-3,08 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,46 – 2,29 (m, 2H).

EM: m/z 415,2 ($M+1$).

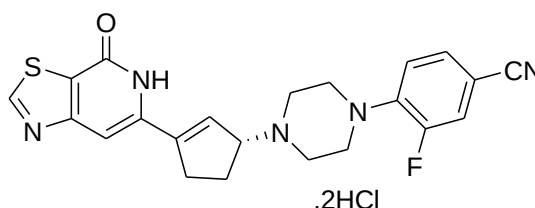
(R)-6-(3-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (compuesto 51, sal clorhidrato)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,74 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,38 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 7,69 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,77 – 3,51 (m, 4H), 3,30-3,14 (m, 2H), 2,93-2,76 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H).

EM: m/z 385,2 ($M+1$).

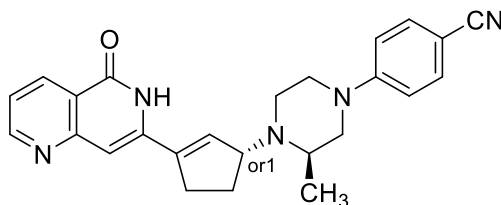
(R)-3-fluoro-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 52, sal clorhidrato)



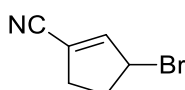
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,85 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,48 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,61 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 13,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 2H), 3,33 – 3,14 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 2,43 – 2,30 (m, 2H).

EM: m/z 422,1 ($M+1$).

Ejemplo 7: Síntesis de 4-((R)-3-metil-4-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14)



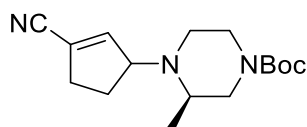
Etapas 1: 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 14a)



A una disolución con agitación de ciclopent-1-enocarbonitrilo (50 g, 537 mmol) en tetraclorometano (400 ml) a 25°C se le añadió N-bromosuccinimida (96 g, 537 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enrió la mezcla de reacción hasta 25°C y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 1% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (60,0 g, 65%).

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

Etapas 2: (3R)-4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14b)

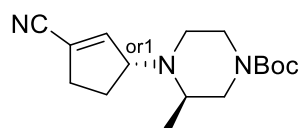


A una disolución con agitación de (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (9,0 g, 44,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (18,63 g, 135 mmol) a 25°C y se

agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 14a, 7,73 g, 44,9 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo obtenido con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 20% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (8,2 g, rendimiento del 62,6%).

Se separaron los diastereómeros de (3R)-4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 10-20% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener dos diastereómeros por separado.

(R)-4-((R/S)-3-cianociclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14b')

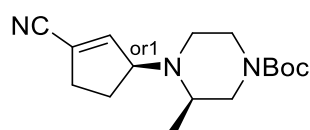


^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,58 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,00 – 3,74 (m, 2H), 3,08 – 2,90 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,57 – 2,40 (m, 1H), 2,36 – 2,18 (m, 1H), 2,02 – 1,81 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,19 – 1,03 (m, 3H).

EM: m/z 292,1 (M+1).

y

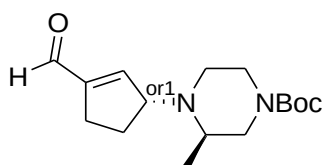
(R)-4-((S/R)-3-cianociclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14b’)



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (dt, J = 16,3, 7,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

EM: m/z 292,21 (M+1).

Se procesaron adicionalmente ambos de estos diastereómeros de manera individual para obtener los productos del título respectivos.
Etapas 3: (R)-4-((R/S)-3-formilciclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14c)



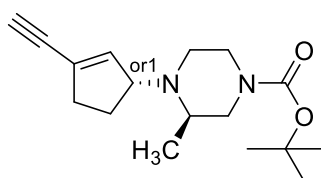
Se enfrió una disolución con agitación de (R)-4-((R/S)-3-cianociclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14b’, 4,0 g, 13,73 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78°C. Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (20,59 ml, 20,59 mmol, disolución 1 M en tolueno) a lo largo de 10-15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a -78°C y se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción mediante adición gota a gota de disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a 0°C (cuidadosamente: la extinción de la reacción es exotérmica). Se observó una masa de reacción de tipo gel, se añadió Celite (100 g) a la mezcla de reacción y se diluyó la mezcla de reacción con metanol al 10% en diclorometano (0,3 l) y se

agitó durante 20 min. Se filtró la masa de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho con 1 l de metanol al 10% en diclorometano. Se secó el filtrado orgánico combinado sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío hasta sequedad para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto del título como un sólido amarillo (3,05 g, rendimiento del 75,0%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 9,85 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,00 – 3,73 (m, 2H), 3,02 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,79 – 2,44 (m, 5H), 2,33 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

EM: m/z 295,1 (M+1).

Etapas 4: (R)-4-((R/S)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14d)



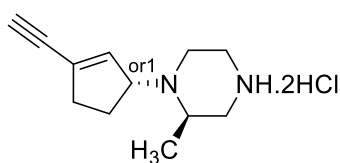
A una disolución de trimetilsilildiazometano (8,66 ml, 17,32 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -78°C se le añadió lentamente disolución de n-butil-litio (9,55 ml, 15,29 mmol) en hexano (1,6 M). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió lentamente una disolución de (R)-4-((R/S)-3-formilciclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14c, 3,0 g, 10,19 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a la mezcla de reacción a -78°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. Se monitorizó el avance de la

reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y después se lavó con agua (50 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para obtener producto aceitoso bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto del título (1,55 g, rendimiento del 49,7%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,07 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,02 – 3,64 (m, 2H), 3,10 – 2,93 (m, 2H), 2,82 – 2,60 (m, 2H), 2,57 – 2,40 (m, 3H), 2,22 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,96 – 1,76 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,20 – 1,06 (m, 3H).

EM: m/z 291,0 ($M+1$).

Etapas 5: diclorhidrato de (R)-1-((R/S)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2-metilpiperazina (compuesto 14e)



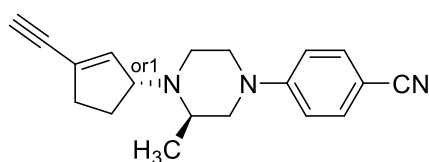
A una disolución de (R)-4-((R/S)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14d, 1,5 g, 5,17 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (12,91 ml, 51,7 mmol, disolución 4 M en 1,4-dioxano) a 0-5°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida para obtener un producto sólido que se evaporó conjuntamente con

dietil éter (50 ml), seguido por tolueno (50 ml) para obtener el producto del título (1,35 g, 99%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 6,05 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 3H), 3,44 – 3,11 (m, 4H), 2,95 – 2,54 (m, 2H), 2,36 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EM: m/z 191,2 (M+1).

Etapas 6: 4-((R)-4-((R/S)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14f)

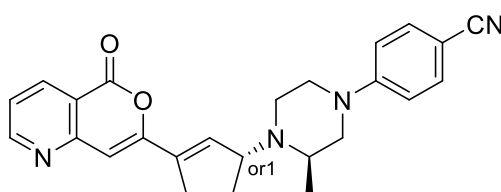


A una disolución de diclorhidrato de (R)-1-((R/S)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2-metilpiperazina (compuesto 14e, 1,3 g, 4,94 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (3,07 g, 22,23 mmol) seguido por la adición de 4-fluorobenzonitrilo (0,778 g, 6,42 mmol) a 25-30°C. Se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 120°C durante 18 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se vertió la mezcla de reacción en agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (25 ml) y disolución de salmuera (25 ml) simultáneamente. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para obtener producto aceitoso bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 35-40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto del título (1,15 g, rendimiento del 80,0%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,76 – 3,46 (m, 2H), 3,25 – 2,88 (m, 2H), 2,91 – 2,12 (m, 6H), 2,15 – 1,68 (m, 2H), 1,30 – 1,02 (m, 3H).

EM: m/z 292,2 ($M+1$).

Etapas 7: 4-((R)-3-metil-4-((R/S)-3-(5-oxo-5H-pirano[4,3-b] piridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14g)



A una disolución con agitación de ácido 2-bromonicotínico (0,763 g, 3,78 mmol) en acetonitrilo (50 ml) (desgasificado mediante purga de N_2) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,265 g, 0,378 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C y se añadió lentamente diisopropiletilamina (2,93 g, 22,65 mmol), seguido por una disolución de 4-((R)-4-((R/S)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14f, 1,10 g, 3,78 mmol) en acetonitrilo (10 ml) que se añadió lentamente a la misma temperatura. Se calentó la mezcla y se agitó a $80-85^\circ\text{C}$ durante 24 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se destiló la mezcla de reacción a vacío hasta sequedad para obtener un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo en hexano (el 100% de acetato de etilo) como eluyente para obtener el producto del título (0,55 g, rendimiento del 35,3%).

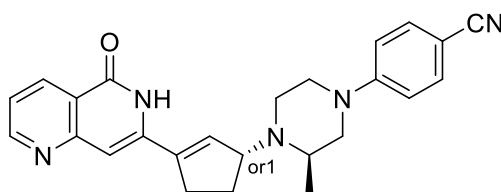
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 8,97 – 8,90 (m, 1H), 8,58 – 8,51 (m, 1H), $\square$ 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (dd, $J = 11,5, 2,9$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,8, 3,5$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,76 –

3,57 (m, 2H), 3,04 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,90 – 2,65 (m, 4H), 2,59 – 2,42 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,34 – 1,15 (m, 4H).

EM: m/z 413,3 (M+1).

5

Etapla 8: 4-((R)-3-metil-4-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14)



10

A una disolución de 4-((R)-3-metil-4-((R/S)-3-(5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14g, 0,5 g, 1,212 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió amoníaco en metanol (8,66 ml, 60,6 mmol, disolución 7 M en metanol) a 25°C, se agitó la mezcla de reacción en bomba de acero a 80-85°C durante 24 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se destiló la mezcla de reacción a vacío. Se purificó un producto bruto mediante cromatografía usando metanol en diclorometano. Se aisló el compuesto deseado al 3-4% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,130 mg, rendimiento del 26,1%).

15

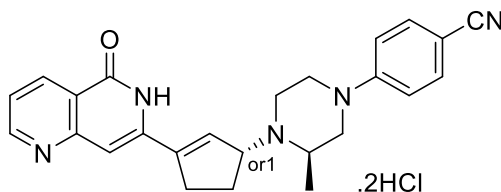
20

25

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,51 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,90 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,73 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,94 – 2,89 (m, 1H), 2,80 – 2,54 (m, 5H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,16 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

EM: m/z 412,2 (M+1).

Etapa 9: 4-((R)-3-metil-4-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14, sal clorhidrato)



Se calentó una disolución transparente de 4-((R)-3-metil-4-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14, 120 mg, 0,292 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (5 ml) y se agitó a 55-60°C, después se añadió ácido clorhídrico en dioxano (0,583 ml, 1,750 mmol, disolución 3 M en dioxano) a la misma temperatura en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 55-60°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (10 ml) y se recogió el producto tras la filtración. Se lavó el compuesto sólido con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida durante 3 h a 40°C para obtener el compuesto del título (0,115 g, rendimiento del 81%).

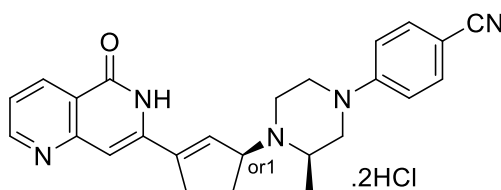
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,94 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,87 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,06 – 8,95 (m, 1H), 8,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 – 6,65 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,26 – 4,03 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,45 – 3,30 (m, 2H), 3,27 – 3,02 (m, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 2H), 2,40 – 2,20 (m, 2H), 1,54 – 1,35 (m, 3H).

EM: m/z 412,1 (M+1).

Se preparó el siguiente compuesto usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 7 usando (R)-4-((S/R)-3-

cianociclopent-2-en-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 14b”)

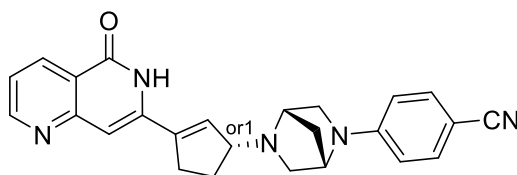
4-((R)-3-metil-4-((S/R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 15, sal clorhidrato)



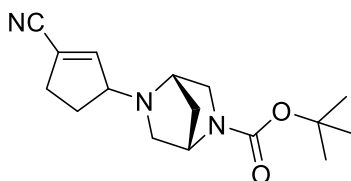
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,88 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 2H), 9,12 – 9,00 (m, 1H), 8,77 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,9, 5,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,14 (dd, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,20 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,16 – 3,97 (m, 2H), 3,55 – 3,06 (m, 5H), 3,03 – 2,75 (m, 3H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H).

EM: m/z 412,1 ($M+1$).

Ejemplo 8: Síntesis de 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16)



Etapas 1: (1S,4S)-5-(3-cianociclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto 16a)



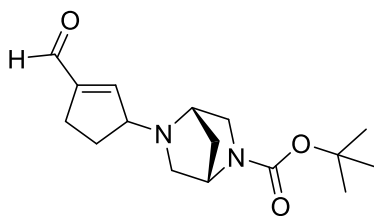
A una disolución con agitación de (1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 50,4 mmol) en

acetonitrilo (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (20,91 g, 151 mmol) a 25°C y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esto se le añadió una disolución de 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (compuesto 1a, 8,68 g, 50,4 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo obtenido con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 20% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (10,0 g, rendimiento del 68,5%).

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

EM: m/z 290,0 ($M+1$).

Etapa 2: (1S,4S)-5-(3-formilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto 16b)



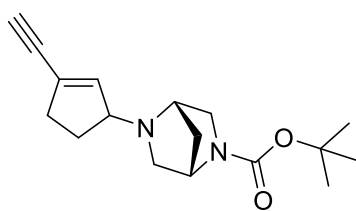
Se enfrió una disolución de (1S,4S)-5-(3-cianociclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

(compuesto 16a, 10,0 g, 34,6 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78°C. Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (51,8 ml, 51,8 mmol, disolución 1 M en tolueno) en el plazo de 10-15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a -78°C y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción mediante adición gota a gota de disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a 0°C (cuidadosamente: la extinción de la reacción es exotérmica). Se observó una masa de reacción de tipo gel, se añadió Celite (100 g) a la mezcla de reacción y se diluyó la mezcla de reacción con metanol al 10% en diclorometano (300 ml) y se agitó durante 20 min. Se filtró la masa de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho con metanol al 10% en diclorometano (300 ml). Se secó el filtrado orgánico combinado sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío hasta sequedad para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto del título como sólido amarillo (5,0 g, rendimiento del 49,5%).

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

EM: m/z 292,4 (M+1).

Etapas 3: (1S,4S)-5-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto 16c)

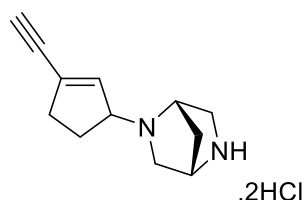


A una disolución de trimetilsilildiazometano (12,23 ml, 24,46 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C se le añadió lentamente disolución de n-butil-litio (15,28 ml, 24,46 mmol) en hexano (1,6 M). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió lentamente una disolución de (1S,4S)-5-(3-formilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto 16b, 5,5 g, 18,81 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a la mezcla de reacción a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y después se lavó con agua (50 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para obtener producto aceitoso bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto del título (2,5 g, rendimiento del 46,1%).

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

EM: m/z 289,2 (M+1).

Etapa 4: diclorhidrato de (1S,4S)-2-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (compuesto 16d)

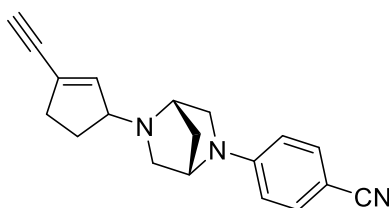


A una disolución de (1S,4S)-5-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto 16c, 2,5 g, 8,67 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (21,67 ml, 87 mmol, disolución 4 M en 1,4-dioxano) a 0-5°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida para obtener producto sólido que se evaporó conjuntamente con dietil éter (50 ml), seguido por tolueno (50 ml) para obtener el producto del título (2,2 g, rendimiento del 97%) como un sólido blanco.

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

EM: m/z 188,9 (M+1).

Etapa 5: 4-((1S,4S)-5-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16e)



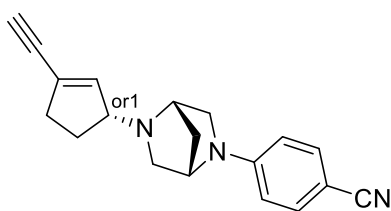
A una disolución de diclorhidrato de (1S,4S)-2-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (compuesto 16d, 2,2 g, 8,42 mmol) en dimetilsulfóxido (40 ml) se le añadió carbonato de potasio (5,24 g, 37,9 mmol) seguido por la adición de 4-fluorobenzonitrilo (1,326 g, 10,95 mmol) a 25-30°C. Se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 120°C durante 18 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se vertió la mezcla de reacción en agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (50 ml) y disolución de salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para obtener producto aceitoso bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo en hexano (el 35-40% de acetato de etilo) como eluyente para obtener el producto del título (1,6 g, rendimiento del 65,6%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 7,50 – 7,42 (m, 2H), 6,56 – 6,48 (m, 2H), 6,04 (dd, $J = 7,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 3,46 – 3,34 (m, 2H), 3,15 – 2,99 (m, 2H), 2,77 – 2,52 (m, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 1H), 2,21 – 1,98 (m, 2H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H).

EM: m/z 290,1 ($M+1$).

Se llevó a cabo una separación quiral de 4-((1S,4S)-5-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo mediante HPLC quiral usando una columna quiral para obtener

4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16e')

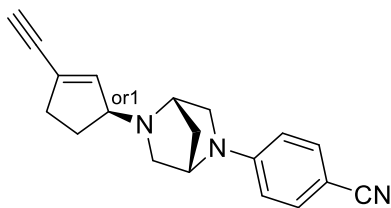


^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,85 – 3,77 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 3,07 – 3,01 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 2H).

EM: m/z 290,1 ($M+1$).

y

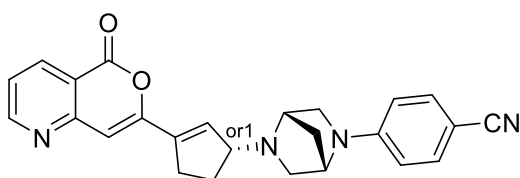
4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16e”).



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 2H), 3,46 – 3,34 (m, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 1H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 2H).

EM: m/z 290,2 ($M+1$).

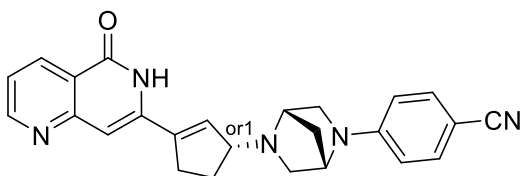
Se procesaron adicionalmente ambos de estos diastereómeros de manera individual para obtener los productos del título respectivos.
Etapa 6: 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16f)



A una disolución con agitación en otro matraz de fondo redondo de ácido 2-bromonicotínico (0,635 g, 3,14 mmol) en acetonitrilo (50 ml) (desgasificado mediante purga de N₂ por separado) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,085 g, 0,121 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C y se añadió lentamente diisopropiletilamina (2,53 ml, 14,51 mmol), seguido por una disolución de 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16e', 0,700 g, 2,419 mmol) en acetonitrilo (10 ml) que se añadió lentamente a la misma temperatura. Se calentó la mezcla y se agitó a 80-85°C durante 24 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se destiló la mezcla de reacción a vacío hasta sequedad para obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo en hexano (el 100% de acetato de etilo) como eluyente para obtener el producto del título (150 mg, rendimiento del 38,0%).

EM: m/z 411,3 (M+1).

Etapas 7: 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16)

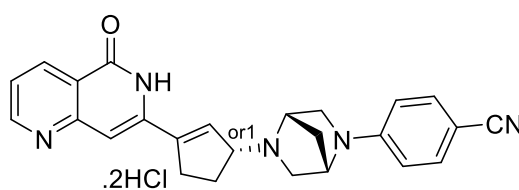


A una disolución de 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo

[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16f, 0,150 g, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió amoniaco en metanol (5,22 ml, 36,5 mmol, disolución 7 M en metanol) a 25°C, se agitó la mezcla de reacción a 80-85°C durante 12 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se destiló la mezcla de reacción a vacío. Se purificó un producto bruto mediante cromatografía usando metanol en diclorometano. Se aisló el compuesto deseado al 3-4% de metanol en diclorometano (0,050 g, rendimiento del 33,4%).

EM: m/z 410,1 (M+1).

Etapa 8: 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16, sal clorhidrato)



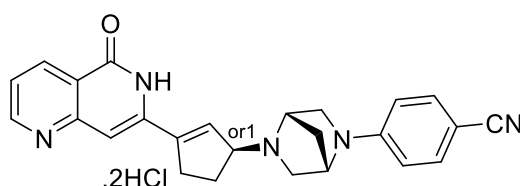
Se calentó una disolución transparente de 4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16, 0,050 g, 0,122 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (5 ml) y se agitó a 55-60°C y se añadió ácido clorhídrico en dioxano (0,244 ml, 0,977 mmol, disolución 3 M en dioxano) a la misma temperatura en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 55-60°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (10 ml) y se recogió el producto tras la filtración. Se lavó el compuesto sólido con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida durante 3 h a 40°C para obtener el compuesto del título (0,011 g, rendimiento del 18,67%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ 11,61 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,35 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,01 – 8,91 (m, 1H), 8,60 – 8,51 (m, 1H), 7,72 – 7,51 (m, 3H), 6,86 – 6,73 (m, 3H), 4,96 – 4,82 (m, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 1H), 3,75 – 3,62 (m, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 3,18 – 2,95 (m, 1H), 2,90 – 2,62 (m, 1H), 2,48 – 2,29 (m, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H).

EM: m/z 410,2 (M+1).

Se preparó el siguiente compuesto usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 8 usando 4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-etinilciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il) benzonitrilo (compuesto 16e”).

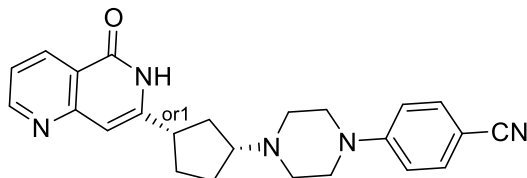
4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il) ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 17, sal clorhidrato).



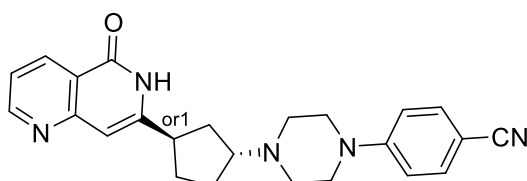
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ 11,66 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,91 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,08 – 8,97 (m, 1H), 8,71 – 8,56 (m, 1H), 7,75 – 7,57 (m, 3H), 6,89 – 6,72 (m, 3H), 4,96 – 4,82 (m, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,18 – 2,95 (m, 1H), 2,92 – 2,63 (m, 1H), 2,48 – 2,29 (m, 2H), 2,31 – 2,18 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H).

EM: m/z 410,2 (M+1).

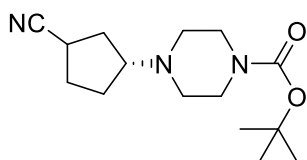
Ejemplo 9: Síntesis de 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11)



y
4-(4-((1R,3R/3S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 12)



Etapas 1: 4-((1R)-3-cianociclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11a)



A una disolución con agitación de (R)-4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23b', 13,5 g, 48,7 mmol) en metanol (150 ml) a 25°C se le añadió Pd al 10%/C (5 g). Se agitó la suspensión resultante bajo presión de globo de hidrógeno durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol (50 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (7,4 g, 54%).

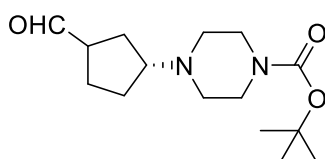
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): □ 3,47-3,42 (m, 4H), 2,86 – 2,72 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,43 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 2,42 – 2,25 (m,

1H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

EM: m/z 280 (M+1).

5

Etapa 2: 4-((1R)-3-formilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11b)



10

15

20

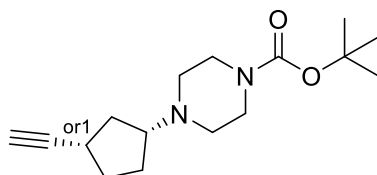
25

A una disolución con agitación de 4-((1R)-3-cianociclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11a, 7,4 g, 26,5 mmol) en diclorometano (400 ml) a -78°C se le añadió lentamente DIBAL-H en tolueno (39,7 ml, 39,7 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25-30°C. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla hasta 0°C y después se extinguió con disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con metanol al 10% en diclorometano (500 ml) y se agitó durante 30 min. Se filtró la masa de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol al 10% en diclorometano (500 ml). Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (4,1 g, rendimiento del 54,8%).

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

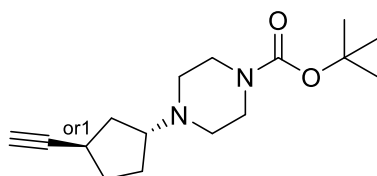
EM: m/z 283 (M+1).

Etapa 3: 4-((1R,3S/3R)-3-etinilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11c)



y

4-((1R,3R/3S)-3-etinilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11c')



A una disolución con agitación de trimetilsilildiazometano (11,33 ml, 22,66 mmol, disolución 2,0 M en hexano) en tetrahidrofurano seco a -78°C se le añadió nBuLi (13,28 ml, 21,25 mmol, 1,6 M en tolueno) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de 4-((1R)-3-formilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11b, 4,0 g, 14,17 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se dejó que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml) y agua (150 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 45-50% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título asignado como 4-((1R,3S/3R)-3-etinilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11c, 1,75 g) y se eluyó otro punto polar usando el 45-50% de acetato de etilo en hexano que se

concentró como 4-((1R,3R/3S)-3-etinilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11c', 0,75 g).

4-((1R,3S/3R)-3-etinilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11c)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\square$ 3,52-3,45 (m, 4H), 2,72 – 2,56 (m, 2H), 2,49 – 2,46 (m, 4H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

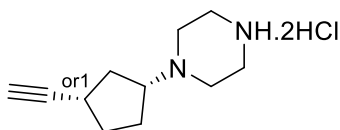
EM: m/z 279 ($M+1$).

4-((1R,3R/3S)-3-etinilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11c').

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\square$ 3,53-3,48 (m, 4H), 2,71 – 2,57 (m, 2H), 2,48 – 2,44 (m, 4H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

EM: m/z 279 ($M+1$).

Se procesaron adicionalmente ambos de estos diastereómeros de manera individual para obtener los productos del título respectivos. Etapa 4: diclorhidrato de 1-((1R,3S/3R)-3-etinilciclopentil)piperazina (compuesto 11d)

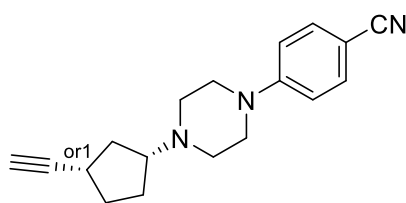


A una disolución con agitación de 4-((1R,3S/3R)-3-etinilciclopentil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11c,

1,7 g, 6,11 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió HCl (20,36 ml, 61,1 mmol) en 1,4-dioxano gota a gota a 0°C. Tras completarse la adición se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se comprobó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente. Se evaporó el residuo conjuntamente con tolueno para eliminar trazas de humedad y se secó el sólido a vacío para obtener el compuesto diclorhidrato de 1-((1R,3S/3R)-3-etinilciclopentil) piperazina (1,25 g, 95%).

EM: m/z 180 (M+1).

Etapas 5: 4-(4-((1R,3S/3R)-3-etinilciclopentil)piperazin-1-il) benzonitrilo (compuesto 11e)

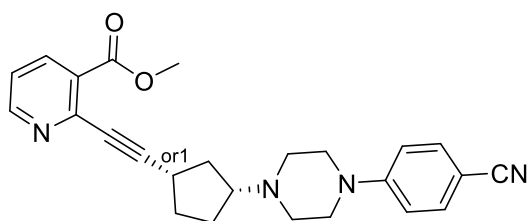


A una suspensión con agitación de clorhidrato de 1-((1R,3S/3R)-3-etinilciclopentil)piperazina (compuesto 11d, 1,23 g, 5,73 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (3,96 g, 28,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4-fluorobenzonitrilo (0,902 g, 7,45 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 15 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar compuesto bruto. Se purificó un compuesto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 50-60% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto (1,35 g, 85%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,39-3,36 (m, 4H), 2,77-2,62 (m, 5H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,06 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,65 (m, 5H).

5 EM: m/z 280 ($M+1$).

Etapa 6: 2-(((1S/1R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)etnil)nicotinato de metilo (compuesto 11f)



10 Se purgó una disolución con agitación de 2-bromonicotinato de metilo (1,055 g, 4,89 mmol) y DIPEA (3,94 ml, 22,55 mmol) en acetonitrilo (20 ml) con gas nitrógeno durante 20 minutos y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,264 g, 0,376 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85°C y se añadió disolución de 4-(4-
15 (((1R,3S/3R)-3-etnilciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11e, 1,05 g, 3,76 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a 85°C . Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica
20 combinada con agua (70 ml). Se lavó la fase orgánica separada con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener compuesto bruto. Se purificó un compuesto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 30-40% de acetato de etilo en hexano para obtener el
25 compuesto del título (0,51 g, 32,7%).

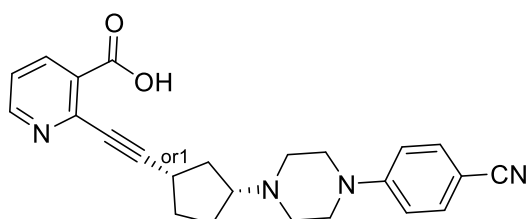
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77-8,66 (m, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88 (d,

J = 8,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,51-3,34 (m, 4H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,90-2,63 (m, 5H), 2,42-1,91 (m, 6H).

EM: m/z 415 (M+1).

5

Etapa 7: ácido 2-(((1S/1R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)etinil)nicotínico (compuesto 11g)



10

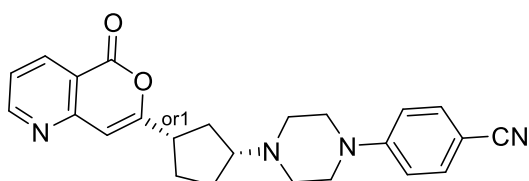
A una disolución con agitación de 2-(((1S/1R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)etinil)nicotinato de metilo (compuesto 11f, 0,5 g, 1,206 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió disolución de NaOH (0,193 g, 4,83 mmol) en agua (10 ml) a 0°C. Después se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 4 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente. Se llevó el residuo a agua (15 ml) y se neutralizó con HCl 2 N, se ajustó el pH a 6-7, se filtró el sólido formado y se evaporó conjuntamente con tolueno (3 x 20 ml) para eliminar humedad. Se secó el sólido resultante para obtener el compuesto del título (0,460 g, 95%)

15

20

EM: m/z 401 (M+1).

Etapa 8: 4-(4-(((1R,3S/3R)-3-(5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11h)



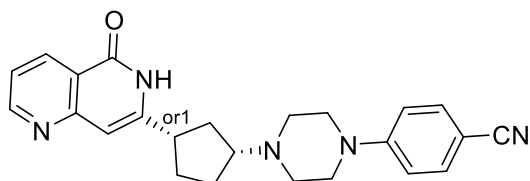
25

A una disolución con agitación de ácido 2-(((1S/1R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)etil)nicotínico (compuesto 11g, 0,45 g, 1,124 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,422 g, 2,81 mmol) lentamente a 0°C. Después se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 42 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño con hielo y se diluyó con dietil éter (100 ml) y se agitó durante 30 minutos, se filtró el sólido obtenido para proporcionar un compuesto bruto pegajoso. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 4-5% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,33 g, 73,3%)

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

EM: m/z 401 (M+1).

Etapas 9: 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11i)

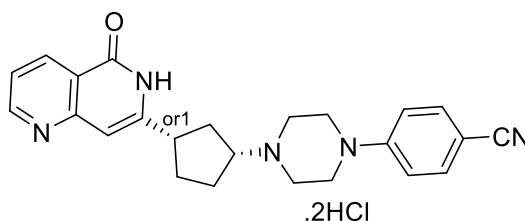


A una disolución con agitación de 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11h, 0,32 g, 0,799 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió amoníaco (7 N en metanol, 10 ml). Después se agitó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 90°C durante 15 h. Se monitorizó el

avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró el sólido formado para proporcionar un sólido de color marrón oscuro. Se purificó el sólido bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de 100-200 de malla usando el 5-6% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,13 g, 40,7%).

EM: m/z 400,2 (M+1).

Etapa 10: 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11, sal clorhidrato)



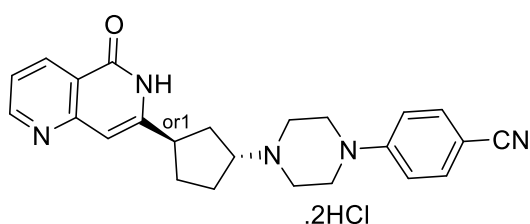
A una disolución de 4-(4-((1R,3S/3R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11, 0,12 g, 0,30 mmol) en diclorometano (5 ml) y etanol (5 ml) se le añadió HCl (0,74 ml, 2,403 mmol, 3 M en dioxano) a 25°C. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a 25°C durante 0,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter (30 ml) y se agitó durante 10 min. Se separó el material sólido y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (0,135 g, 95%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 12,11 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,82 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,12 – 4,09 (m, 2H), 3,78 – 3,75 (m, 1H), 3,63 – 3,59 (m, 2H), 3,39 – 2,36 (m, 2H), 3,16 – 3,12 (m, 3H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,21 – 2,16 (m, 4H), 1,93-1,91 (m, 1H)

EM: m/z 400,2 (M+1).

Se preparó el siguiente compuesto de la presente invención usando un procedimiento análogo al ejemplo 9 cambiando los reactantes por 11c' en la etapa 4 y siguiendo la misma secuencia de reacción.

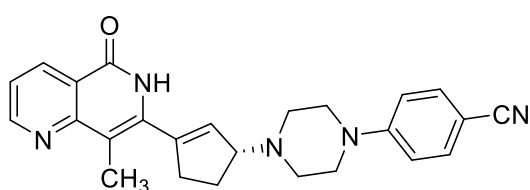
4-(4-((1R,3R/3S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 12, sal clorhidrato)



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 12,03 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,69 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,11 – 4,09 (m, 2H), 3,86 – 3,82 (m, 1H), 3,62 – 3,59 (m, 2H), 3,38 – 2,36 (m, 3H), 3,17 – 3,14 (m, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,21 – 2,16 (m, 3H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H).

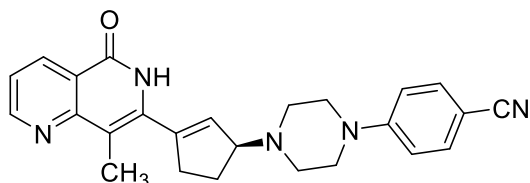
EM: m/z 400,2 (M+1).

Ejemplo 10: Síntesis de (R)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9)

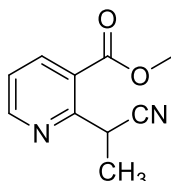


y

(S)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 10)



Etapa 1: 2-(1-cianoetil)nicotinato de metilo (compuesto 9a)

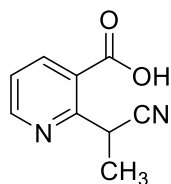


A una disolución de 2-(cianometil)nicotinato de metilo (preparado según el procedimiento notificado en el documento WO2015/200677; 15 g, 85 mmol) en dimetilformamida seca (40 ml) se le añadió hidruro de sodio (3,41 g, 85 mmol) a 0-5°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (12,09 g, 85 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo obtenido con cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (8 g, rendimiento del 49,4%).

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

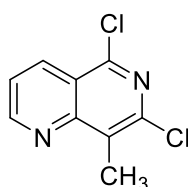
EM: m/z 190 (M) (CG-EM).

Etapa 2: ácido 2-(1-cianoetil)nicotínico (compuesto 9b)



5 A una disolución de 2-(cianometil)nicotinato de metilo (compuesto 9a, 15 g, 85 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió hidróxido de sodio (5,05 g, 126 mmol) en agua (20 ml) a 0-25°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Después se
10 concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo obtenido con agua (100 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida para obtener producto
15 bruto. Se llevó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: 5,7-dicloro-8-metil-1,6-naftiridina (compuesto 9c)



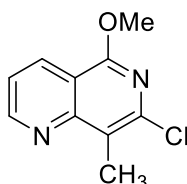
20 Se disolvió PCl₅ (9,10 g, 43,7 mmol) en POCl₃ (60 ml) y a esta disolución se le añadió ácido 2-(1-cianoetil)nicotínico (compuesto 9b, 7,0 g, 39,7 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 90 min para formar una disolución transparente. Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 16 h. Se
25 monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió el residuo obtenido

con cuidado sobre 50,0 g de hielo y acetato de etilo (300 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en la fase orgánica a presión reducida para obtener producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 15% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento del 47,2%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 9,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 2,83 (s, 3H).

EM: m/z 212 (M) (CG-EM).

Etapla 4: 7-cloro-5-metoxi-8-metil-1,6-naftiridina (compuesto 9d)

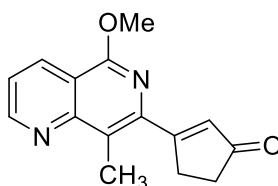


Se disolvió sodio (2,158 g, 94 mmol) en metanol (200 ml) a temperatura ambiente para formar metóxido de sodio. A la disolución de metóxido de sodio se le añadió 5,7-dicloro-8-metil-1,6-naftiridina (compuesto 9c, 4,0 g, 18,77 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 20 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 20% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento del 87%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 9,07 (dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,3, 4,3$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

5 EM: m/z 208 (M) (CG-EM).

Etapa 5: 3-(5-metoxi-8-metil-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-ona (compuesto 9e)



10 A una disolución de 7-cloro-5-metoxi-8-metil-1,6-naftiridina (compuesto 9d, 1,5 g, 7,188 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-enona (1,644 g, 7,92 mmol) (síntesis notificada en el documento US2012/77814) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadieron trifosfato de potasio (4,578 g, 21,57 mmol) y dicitclohexil-

15 [2-[2,6-di(propan-2-iloxi)fenil]fenil]fosfano (267 mg, 0,576 mmol) a temperatura ambiente bajo purga de nitrógeno en un tubo de reacción de microondas durante 15 minutos y se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (65 mg, 0,30 mmol) a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla de reacción durante 1 h a 110°C en un microondas. Se monitorizó el avance de la

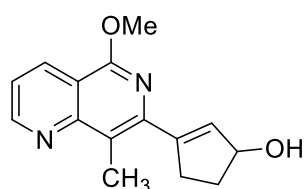
20 reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en la fase orgánica a presión reducida para obtener un

25 producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,5 g, rendimiento del 82%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 9,13 (d, 1H), 8,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,36 – 3,28 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 2H).

5 EM: m/z 255 ($M+1$).

Etapa 6: 3-(5-metoxi-8-metil-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-ol (compuesto 9f)

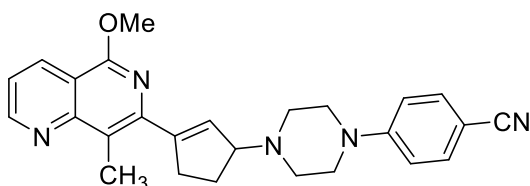


10 A una disolución de 3-(5-metoxi-8-metil-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-enona (compuesto 9e, 1,5 g, 5,90 mmol) en metanol (volumen: 50 ml) se le añadió cloruro de cerio (III) (2,93 g, 7,87 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0-5°C y se añadió borohidruro de sodio (0,446 g, 11,80 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de
15 reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y acetato de etilo (25 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se secó la
20 fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 80% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el
25 compuesto del título (1,5 g, rendimiento del 99%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 9,08 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H),

EM: m/z 299 (M+1).

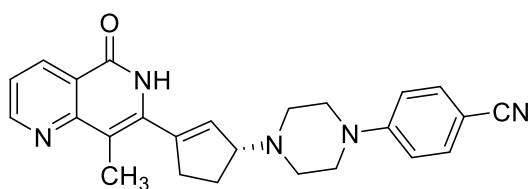
Etapa 8: 4-(4-(3-(5-metoxi-8-metil-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9h)



A una disolución de acetato de 3-(5-metoxi-8-metil-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-ilo (compuesto 9g, 1,1 g, 3,69 mmol) y 4-(piperazin-1-il)benzonitrilo (1,036 g, 5,53 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,032 g, 0,028 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en la fase orgánica a presión reducida para obtener producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 76%).

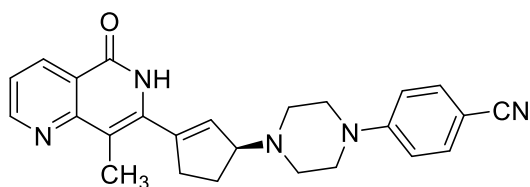
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 9,12 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,53 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,06 (s, 3H, solapamiento con m, 1H), 3,40 – 3,35 (m, 4H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,73 – 2,64 (m, 7H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H).

Etapa 9: (R)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9)



y

(S)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)
ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 10)



5

10

15

20

A una disolución de 4-(4-(3-(5-metoxi-8-metil-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9h, 1,0 g, 2,350 mmol) y TMS-Cl (0,511 g, 0,601 ml, 4,70 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió yoduro de sodio (0,705 g, 4,70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 75°C durante 8 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y diclorometano (200 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en la fase orgánica a presión reducida para obtener producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 5% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título racémico (0,650 g, rendimiento del 67,2%).

25

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,26 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,99 (dd, J = 4,5, 1,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,96 (s,

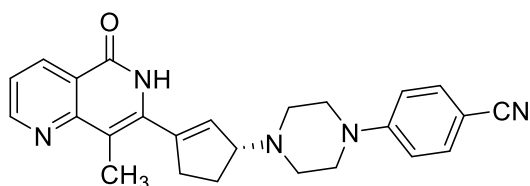
1H), 3,40 – 3,35 (m, 4H), 2,76 – 2,62 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H).

EM: m/z 412,3 (M+1).

5

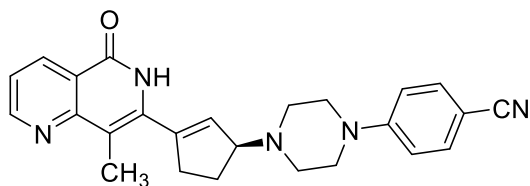
Se separó el compuesto racémico mediante columna CHIRALCEL OJ-H usando el 0,1% de DEA en metanol como fase móvil para obtener:

10 (R)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9)



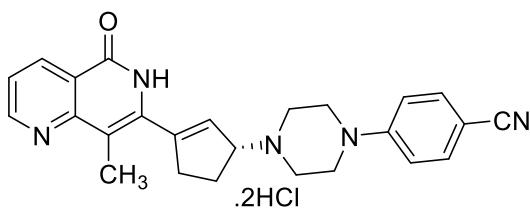
y

(S)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 10)



15

Etapa 10: (R)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9, sal clorhidrato)



20

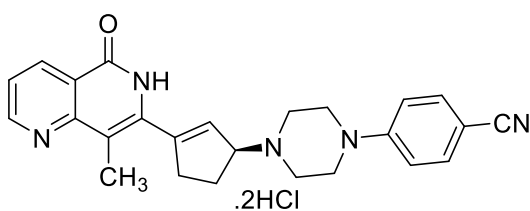
A una disolución de (R)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9, 100 mg, 0,243 mmol) en diclorometano (10 ml) y metanol (5 ml) se le añadió HCl metanólico (0,243 ml, 0,972 mmol).

Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a vacío hasta sequedad. Se lavó el producto con dietil éter (2 x 50 ml). Se secó el residuo a vacío para obtener el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 68,0%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,41 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 10,97 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,02 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 4,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,16 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 3,62 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 3,36 – 3,15 (m, 4H), 2,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,43 – 2,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

EM: m/z 412,3 ($M+1$).

Etapas 11: (S)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 10, sal clorhidrato)



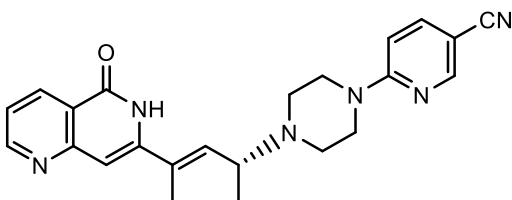
A una disolución de (S)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 10, 100 mg, 0,243 mmol) en diclorometano (10 ml) y metanol (5 ml) se le añadió HCl metanólico (0,243 ml, 0,972 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a vacío hasta sequedad. Se lavó el producto con dietil éter (2 x 50 ml).

Se secó el residuo a vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 85%).

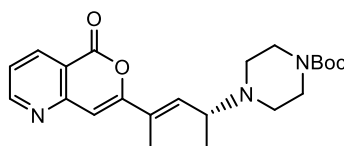
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,42 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 11,14 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,06 – 8,98 (m, 1H), 8,55 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,15 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,38 – 3,14 (m, 4H), 2,88 (q, J = 9,7 Hz, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

EM: m/z 412,3 (M+1).

Ejemplo 11: Síntesis de (R)-6-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 34)



Etapas 1: (R)-4-(3-(5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 34a)

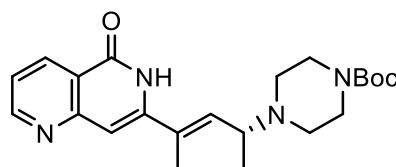


A una disolución con agitación de ácido 2-bromonicotínico (5 g, 25 mmol) en acetonitrilo (50 ml) (desgasificado mediante purga de N₂ por separado) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,7 g, 1 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C. A esta temperatura, se añadió diisopropiletilamina (18,96 ml, 109 mmol) seguido por la adición de (R)-4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23d, 5,3 g, 20 mmol) en

acetonitrilo (50 ml). Se calentó la mezcla y se agitó a 80-85°C durante 16 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la mezcla de reacción con agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se usó el producto bruto así obtenido sin purificación para la reacción adicional (rendimiento de 3,1 g, 41%).

EM: M/Z = 398 (M+1).

Etapas 2: (R)-4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 34b)



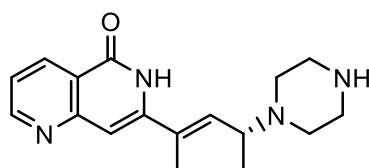
En una bomba de acero, se agitó una disolución de (R)-4-(3-(5-oxo-5H-pirano[4,3-b]piridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 34a, 3,0 g, 7,55 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y amoniaco (32 ml, 150 mmol, disolución 7 M en metanol) a 25°C durante 5 min y se continuó la reacción a 80-85°C durante 24 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse, se destiló la masa de reacción a vacío hasta sequedad. Se purificó el producto bruto así obtenido mediante cromatografía usando metanol en diclorometano. Se aisló el compuesto deseado al 3-4% de metanol en diclorometano. Se concentraron las fracciones combinadas para obtener el compuesto del título como sólido marrón (1,5 g, rendimiento del 50%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,44 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,90 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d,

J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,33 – 3,29 (m, 4H), 2,77 – 2,60 (m, 2H), 2,49 – 2,35 (m, 4H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

5 EM: M/Z = 397 (M+1).

Etapa 3: (R)-7-(3-(piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 34c)



10 A una disolución de (R)-4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 34b, 1,3 g, 5,17 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (12,91 ml, 51,7 mmol, disolución 4 M en 1,4-dioxano) a 0-5°C. Se calentó la mezcla de
15 reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida para obtener producto sólido que se evaporó conjuntamente con dietil éter (50 ml), seguido por tolueno (50 ml) para obtener sal clorhidrato. Se neutralizó la sal
20 resultante con disolución de amoníaco (30 ml, 7 M en metanol) para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía usando metanol-diclorometano. Se eluyó el compuesto deseado en el 5-7% de metanol en diclorometano. Se concentraron las fracciones combinadas para proporcionar el compuesto del título
25 como un sólido blanquecino (0,65 g, 67%).

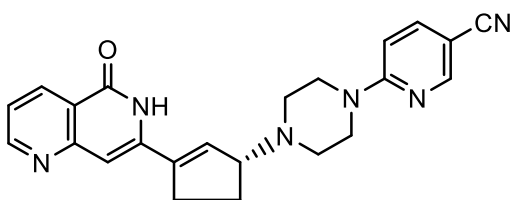
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,49 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,90 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 2,3

Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,05 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 2,80 – 2,59 (m, 6H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H).

EM: M/Z = 297 (M+1).

5

Etapla 4: (R)-6-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 34)



10

A una disolución de (R)-7-(3-(piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 34c, 100 mg, 0,337 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (280 mg, 2,025 mmol) y 6-fluoronicotinonitrilo (53,6 mg, 0,439 mmol) a 27°C. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en hielo; se filtró el sólido así separado, se lavó con agua (50 ml) y éter (20 ml). Se disolvió el sólido en metanol (2 ml) y se precipitó con dietil éter (20 ml). Se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 29,8%) como un sólido de color marrón claro.

15

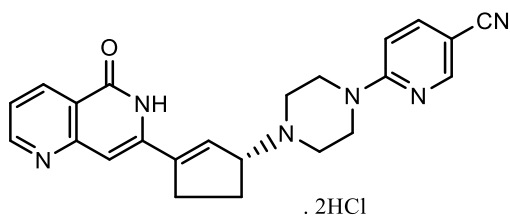
20

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,45 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,90 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,78 – 3,58 (m, 4H), 2,79 – 2,65 (m, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 4H), 2,17 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H).

25

EM: M/Z = 399 (M+1).

Etapa 5: (R)-6-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 34, sal clorhidrato)



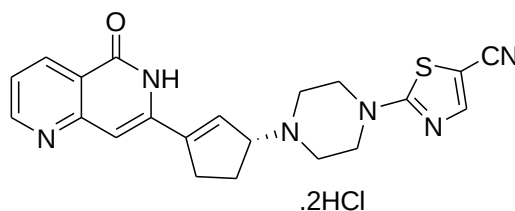
A una disolución de (R)-6-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 34, 40 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico en dioxano (0,5 ml, 1 mmol, disolución 3 M en dioxano) a la misma temperatura en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 2 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 55-60°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (10 ml) y se recogió el producto tras la filtración. Se lavó el compuesto sólido con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título como sólido marrón (40 mg, rendimiento del 78%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,73 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,59 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,00 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,0, 4,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 18,1$ Hz, 2H), 4,72 – 4,58 (m, 3H), 3,58 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,19 – 3,02 (m, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H).

EM: $M/Z = 399,1$ ($M+1$).

Se preparó el siguiente compuesto usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 11 con cambios apropiados en los reactantes y las condiciones de reacción.

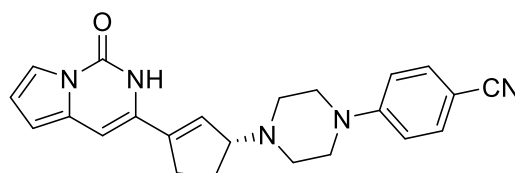
(R)-2-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo (compuesto 35, sal clorhidrato)



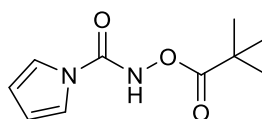
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,69 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,65 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 8,99 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 2H), 3,71 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,32 – 3,13 (m, 2H), 2,96 – 2,82 (m, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 2H).

EM: $M/Z = 405,3$ ($M+1$).

Ejemplo 12: Síntesis de (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 54)



Etapas 1: N-(pivaloiloxi)-1H-pirrol-1-carboxamida (compuesto 54a)



A una disolución con agitación de cloruro de oxalilo (0,945 ml, 10,80 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió dimetilformamida (0,070 ml, 0,90 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min y se añadió ácido 1H-pirrol-1-carboxílico (1,0 g, 9,00 mmol) a 0°C en dos porciones. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a 0°C , se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se

evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un cloruro de ácido bruto. En otro matraz de fondo redondo que contenía una disolución con agitación de carbonato de sodio (1,90 g, 18,00 mmol) en acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) se añadió

 5 trifluorometanosulfonato de O-pivaloilhidroxiamonio (2,396 g, 9,00 mmol) a 0°C, seguido por la adición del cloruro de ácido en acetato de etilo (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h, se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF y se añadió acetato de etilo (60 ml) a la misma. Se separaron las dos fases y se

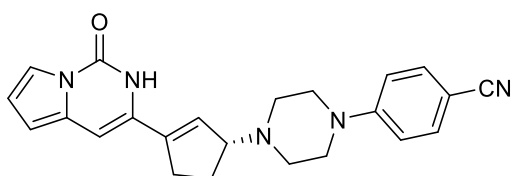
 10 extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna (el 20-25% de acetato de etilo en hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido

 15 blanco (0,30 g, 16%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 7,20-7,26 (m, 2H), 6,29-6,33 (m, 2H), 4,82 (s.a., se intercambia con D₂O, 1H), 1,37 (s, 9H).

EM: m/z 233 (M+23).

Etapa 2: (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 54)



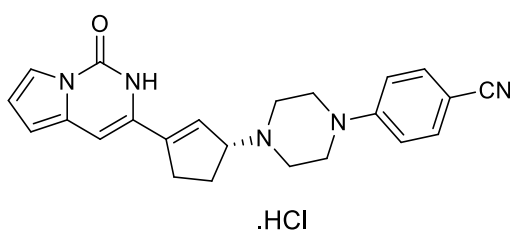
25 A la disolución con agitación de N-(pivaloiloxi)-1H-pirrol-1-carboxamida (compuesto 54a, 0,1 g, 0,476 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron acetato de cesio (0,091 g, 0,476 mmol), bis[(pentametilciclopentadienil)dicloro-rodio] (0,029 g, 0,048 mmol) y (R)-4-(4-(3-etinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo

(compuesto 1j, 0,1 g, 0,476 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción para obtener el producto bruto; que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 5% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,08 g, 44,0%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s.a., se intercambia con D_2O , 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,95 (dd, $J = 9,1, 4,7$ Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 6H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

EM: m/z 386 (M+1).

Etapas 3: (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 54, sal clorhidrato)



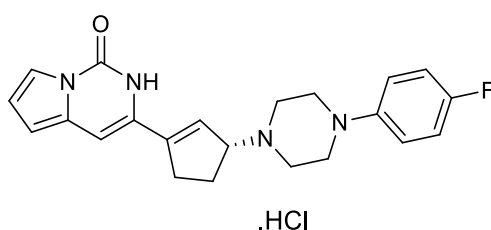
A la disolución de (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 54, 0,06 g, 0,159 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico (0,159 ml de disolución 4 M en dioxano, 0,634 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 25°C. Se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter (10 ml) y se filtró a través de un embudo Buchner. Se lavó el sólido resultante con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,052 g, rendimiento del 87%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,16 (s.a., se intercambia con D₂O, 1H), 10,89 (s, puede intercambiarse con D₂O, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,69 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,92-2,69 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H).

EM: m/z 386,2 (M+1).

Se preparó el siguiente compuesto usando un procedimiento análogo al ejemplo 12 cambiando de manera apropiada los reactantes/productos intermedios y las condiciones de reacción según se requirió.

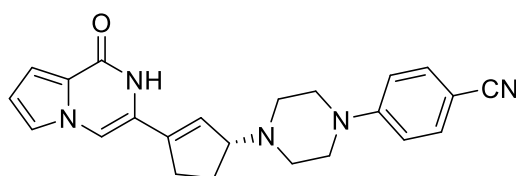
(R)-3-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-1(2H)-ona (compuesto 55, sal clorhidrato)



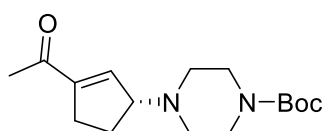
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,23 (s.a., se intercambia con D₂O, 1H), 10,92 (s.a., se intercambia con D₂O, 1H), 7,58 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,00 (m, 4H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,63-6,61 (s, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,57– 3,47 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,89-2,71 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H).

EM: m/z 379,1 (M+1).

Ejemplo 13: Síntesis de (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 56)



Etapa 1: (R)-4-(3-acetilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 56a)

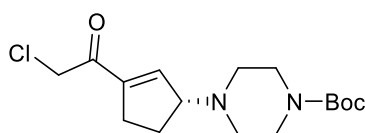


Se añadió una disolución de metil-litio (40 ml de disolución al 5% en tetrahidrofurano, 90,0 mmol) a metil terc-butil éter (200 ml) enfriado a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de (R)-4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 23b', 10 g, 36,1 mmol) en metil terc-butil éter (70 ml) a la mezcla de reacción a 0°C. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), se diluyó con metil terc-butil éter (200 ml) y se lavó con agua (50 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 50% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (5,0 g, 47,1%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,71-6,69 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,51-3,41(m, 4H), 2,68 -2,42(m, 6H), 2,36(s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,92-1,84(m, 1H), 1,48 (s, 9H).

EM: m/z 295 (M+1).

Etapa 2: (R)-4-(3-(2-cloroacetil)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 56b)

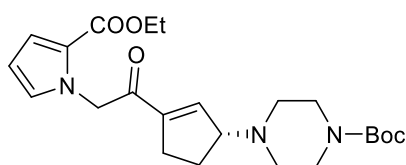


A una disolución con agitación de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (25 ml); que se preparó a partir de diisopropilamina (1,81 ml, 12,74 mmol) y n-butil-litio (6,90 ml de 1,6 M en hexano, 11,04 mmol), se le añadió una disolución de (R)-4-(3-acetilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 56a, 2,5 g, 8,49 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h. Se añadió una disolución de N-clorosuccinimida (1,58 g, 11,89 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) en 1 min a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -78°C. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener un compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 50% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (1,0 g, 35,8%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ 6,81-6,80(m, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 3,88-4,01 (m, 1H), 3,49-3,41(m, 4H), 2,55-2,44 (m, 6H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

EM: m/z 329 (M+1).

Etapas 3: (R)-4-(3-(2-(2-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-1-il)acetyl)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 56c)

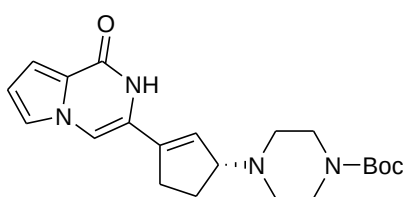


A una disolución con agitación de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,931 g, 6,69 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (3,27 g, 10,04 mmol) y se agitó a 50°C durante 15 minutos. A esta suspensión se le añadió (R)-4-(3-(2-cloroacetil)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 56b, 1,1 g, 3,35 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a 50°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 75% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,80 g, 55,4%).

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

EM: m/z 432 (M+1).

Etapas 4: (R)-4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 56d)

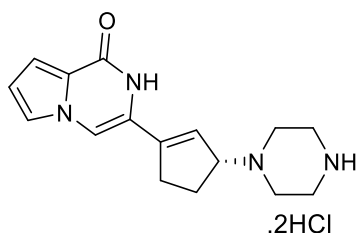


Se calentó una disolución con agitación de (R)-4-(3-(2-(2-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-1-il)acetil)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 56c, 0,8 g, 1,854 mmol) en amoniaco metanólico (5 ml) a 90°C durante 14 h en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF, se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando el 6% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,55 g, 77,0%)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 10,44 (s.a., se intercambia con D₂O, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 3,9, 1,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 4H), 2,43-2,39 (m, 6H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,88-1,87 (m, 1H), 1,40 (s, 9 H).

EM: m/z 385 (M+1).

Etapas 5: diclorhidrato de (R)-3-(3-(piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (compuesto 56e)

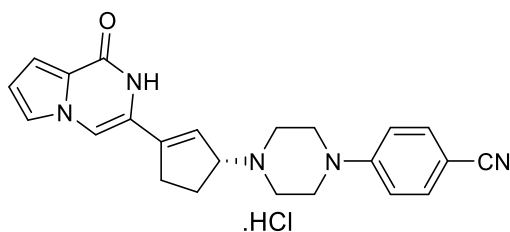


A una disolución con agitación de (R)-4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 56d, 0,43 g, 1,19 mmol) en

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 10,46 (s.a., se intercambia con D₂O, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,45 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,36 – 3,32 (m, 4H), 2,66 – 3,52 (m, 6H), 2,06 – 2,02 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H).

EM: m/z 386 (M+1).

Etapa 7: (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 56, sal clorhidrato)

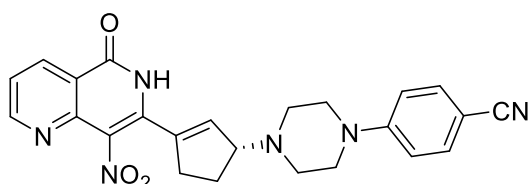


A una disolución con agitación de (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 56, 0,06 g, 0,156 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico (0,311 ml de 4,0 M en dioxano, 1,245 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (10 ml), se agitó durante 10 minutos, se filtró el sólido y se secó bien a vacío para obtener el compuesto del título (0,052 g, 79,0%).

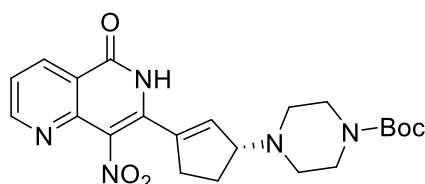
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,21 (s.a., se intercambia con D₂O, 1H), 10,55 (s.a., se intercambia con D₂O, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,62-6,56 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,62 – 3,46 (m, 2H), 3,42 – 3,24 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H).

EM: m/z 386 (M+1).

Ejemplo 14: Síntesis de (R) 4-(4-(3-(8-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 8)



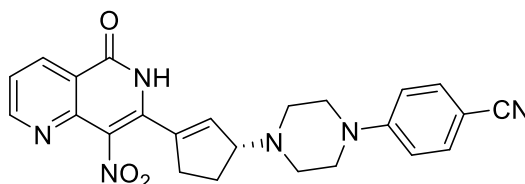
Etapa 1: (R)-4-(3-(8-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 8a)



A una disolución de (R)-4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 34b, 250 mg, 0,631 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) se le añadió ácido nítrico (0,028 ml, 0,631 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 15 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con agua helada (10 ml) y se basificó con hidróxido de sodio 2 N (10 ml). A la disolución resultante se le añadió anhídrido de Boc (1 ml) y se agitó durante otras 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto bruto. Se continuó con el producto bruto sin purificación (0,250 g, rendimiento del 90%).

Etapa 2: (R)-4-(4-(3-(8-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)

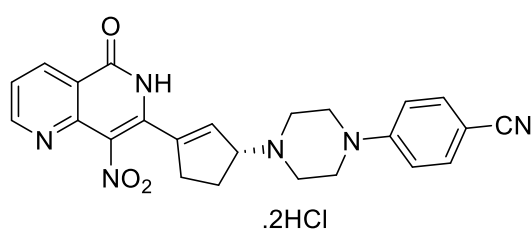
ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 8)



A una disolución de (R)-4-(3-(8-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 8a, 250 mg, 0,566 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente mediante destilación y se secó el producto a vacío. A este material bruto se le añadió dimetilsulfóxido (5 ml), seguido por la adición de 4-fluorobenzonitrilo (274 mg, 2,265 mmol) y carbonato de potasio (391 mg, 2,83 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 15 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se añadió agua (50 ml) y se filtró el material sólido precipitado, se lavó con dietil éter (25 ml) y se secó para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 5% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 20%).

EM: m/z 443 (M+1).

Etapas 3: (R)-4-(4-(3-(8-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 8, sal clorhidrato)

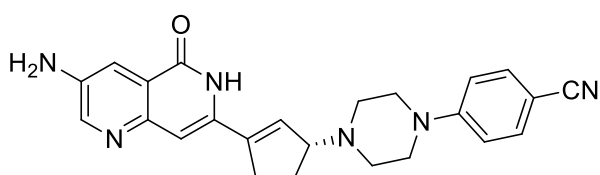


A una disolución de (R)-4-(4-(3-(8-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 8, 20 mg, 0,045 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (10 ml) se le añadió HCl metanólico (4 M, 0,045 ml, 0,181 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a vacío hasta sequedad. Se lavó el producto con dietil éter (2 x 50 ml). Se secó el residuo a vacío para obtener el compuesto del título (15 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 75%).

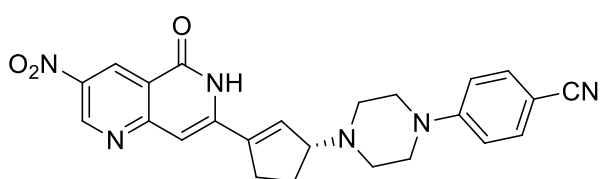
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 12,24 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 11,38 (s.a., puede intercambiarse con D_2O , 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,77 – 7,61 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,16 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 3,43 – 3,09 (m, 6H), 2,94 – 2,64 (m, 2H), 2,43 – 2,30 (m, 2H).

EM: m/z 443 ($M+1$).

Ejemplo 15: Síntesis de (R)-4-(4-(3-(3-amino-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 7)



Etapa 1: (R)-4-(4-(3-(3-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 7a)



Se añadió una disolución de (R)-4-(4-(3-ethinilciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1j, preparado según el procedimiento facilitado en el ejemplo 6, 0,70 g, 2,52 mmol) y ácido 2-bromo-5-nitronicotínico (0,81 g, 3,28 mmol) en acetonitrilo anhidro a una mezcla de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,177 g, 0,252 mmol) y diisopropiletilamina (1,95 g, 15,14 mmol) en acetonitrilo (70 ml) a 60-65°C bajo nitrógeno y se calentó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml), se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto (0,750 g), que se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). A este producto bruto en tetrahidrofurano se le añadió amoníaco (11,28 ml, 79 mmol, disolución 7 N en metanol) y se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 3 h en un tubo sellado. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando el 3% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,150 g, 21%).

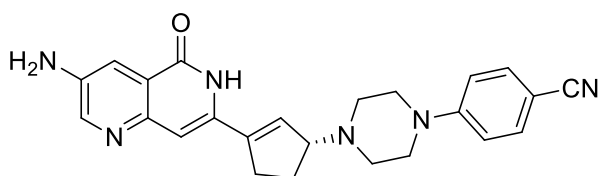
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 11,96 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 9,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,10 – 8,97 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H),

6,77 (s, 1H), 3,92 – 3,83 (s, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 4H), 2,76 – 2,54 (m, 6H), 2,12 – 1,79 (m, 2H).

EM: m/z 443,2 (M+1).

5

Etapas 2: (R)-4-(4-(3-(3-amino-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 7)



10

A una disolución de (R)-4-(4-(3-(3-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 7a, 60 mg, 0,1355 mmol) en ácido acético (5 ml) y etanol (5 ml) se le añadió polvo de hierro (30,0 mg, 0,542 mmol) a 25°C. Se calentó la mezcla de reacción a 80-85°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo en hidróxido de amonio (30%). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100 – 200 de malla) usando el 4% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,025 g, 44%).

20

25

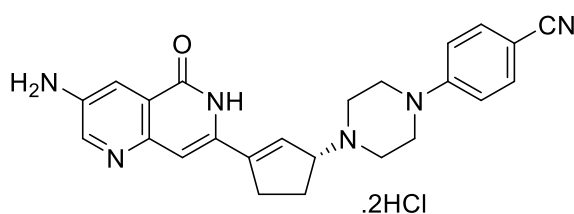
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,06 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,86 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 3,92

– 3,83 (s, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 4H), 2,76 – 2,54 (m, 6H), 2,12 – 1,79 (m, 2H).

EM: m/z 413,3 (M+1).

5

Etapas 3: (R)-4-(4-(3-(3-amino-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 7, sal clorhidrato).



10

Se calentó una disolución transparente de (R)-4-(4-(3-(3-amino-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 7, 25 mg, 0,061 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (5 ml) y se agitó a 55-60°C y se añadió una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (0,13 ml, 0,364 mmol, disolución 3 M en dioxano) a la misma temperatura en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 55-60°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (10 ml) y se recogió el producto obtenido tras la filtración. Se lavó el compuesto sólido con dietil éter (10 ml) y se secó a presión reducida durante 3 h a 40°C para obtener el compuesto del título (0,015 g, rendimiento del 55%).

15

20

25

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 11,59 (s.a., puede intercambiarse con D₂O, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,22 – 3,04 (m, 3H), 2,94 – 2,72 (m, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 3H).

EM: m/z 413,3 (M+1).

Ejemplo 16: Ensayo bioquímico de PARP1

5 Se realizó el ensayo usando el kit de BPS Bioscience. Se
recubrió la placa de tira de 96 pocillos con 50 μ l de mezcla de histona
y se incubó a 4°C durante la noche. Al día siguiente, se bloquearon
los pocillos añadiendo 100 μ l de tampón de bloqueo. Se lavó la palca
y se añadieron 25 μ l de la concentración apropiada de PARP1 (25-
10 75 ng/pocillo) en todos los pocillos de prueba y de control positivo. En
los pocillos de control negativo, se sustituyó la enzima por 25 μ l de
agua. Se añadieron 5 μ l de cada uno de tampón de ensayo de PARP
10X y ADN activado en todos los pocillos (pocillos de prueba, de
control positivo y negativo). Se preparó la concentración 10X de los
15 compuestos de prueba y se añadieron 5 μ l de compuestos de prueba
a los pocillos respectivos. Se llevó el volumen de reacción a 45 μ l
añadiendo agua a todos los pocillos. Se añadieron 5 μ l de mezcla de
ensayo de PARP 10X que contenía NAD⁺ biotinilado en cada pocillo
y se incubó la placa a temperatura ambiental (25°C) durante 60 min.
20 Tras lavar la placa, se añadieron 50 μ l de estreptavidina-HRP en
cada pocillo, se incubó la placa a TA durante 30 min. Se lavó la placa
y se leyó la luminiscencia en lector de placas PHERAStar tras añadir
100 μ l de sustrato quimioluminiscente.

25 Se calculó la inhibición de PARP usando la siguiente fórmula:
% de inhibición de PARP = 100 – [(ULR de muestra tratada con
compuesto de prueba – ULR de control negativo)/(ULR de control
positivo – ULR de control negativo) x 100]

Se calcularon los valores de CI_{50} representando gráficamente el % de inhibición frente a las concentraciones respectivas de compuestos de prueba usando GraphPad Prism 5.

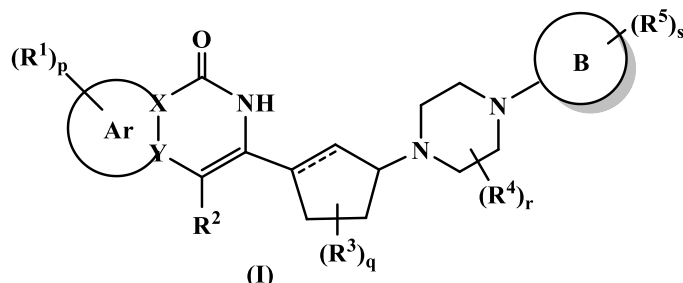
5 En la tabla 1 a continuación se proporciona la CI_{50} de inhibición de PARP 1 de los compuestos de invención: los compuestos con CI_{50} entre 0,5 nM y 5 nM se agrupan en el grupo A y los compuestos con CI_{50} entre 5,1 nM y 50 nM se agrupan en el grupo B.

10 **Tabla 1:**

Grupo	N. ^{os} de compuesto
A	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55 y 56.
B	4, 12, 13, 15, 16, 27, 33, 41, 45 y 51.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,



en la que,

===== es un enlace o bien sencillo o bien doble;

X e Y representan independientemente carbono o nitrógeno;

el anillo Ar se selecciona de

- a) un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, siendo X e Y carbono; y
- b) un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que tanto X como Y no se seleccionan como nitrógeno al mismo tiempo;

R^1 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-OH$ y $-OCH_3$;

R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, ciclopropilo sustituido o no sustituido y alquilo sustituido o no sustituido;

R^3 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno y alquilo sustituido o no sustituido, o dos R^3 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^3 junto con el/los átomo(s) de carbono al/a los que están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona independientemente en cada caso como alquilo sustituido o no sustituido, o dos R^4 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^4 junto con el/los átomo(s) de carbono al/a los que están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido; el anillo B se selecciona de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R^5 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, $C(=O)R^{1a}$, $-C(=O)OR^{1b}$, $-C(=O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1d}R^{1e}$ y $-OR^{1f}$;

R^{1a} se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^{1d} y R^{1e} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-C(=O)$ alquilo, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^{1f} se selecciona de hidrógeno, $-C(=O)$ alquilo, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

p se selecciona de 0, 1 y 2;

q se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

r se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

s se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

cuando el "alquilo" está sustituido, está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=O$), halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, $-OR^{6b}$, $-SO_2R^{6a}$, $-C(=O)OR^{6a}$, -

$\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6a}$,
 $-\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{R}^6$;

cuando el “cicloalquilo” y “carbociclo” están sustituidos, cada uno está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=\text{O}$), halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, heterociclilo, $-\text{OR}^{6b}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6a}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{6a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6a}$, $-\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{R}^6$;

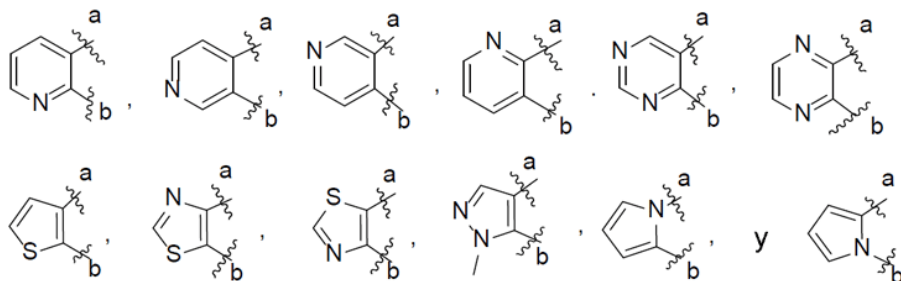
cuando el “heterociclo” está sustituido, está sustituido o bien en uno o más átomos de carbono de anillo o bien en uno o más heteroátomos de anillo, y cuando está sustituido en átomo(s) de carbono de anillo, está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=\text{O}$), halógeno, ciano, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, $-\text{OR}^6$, $-\text{SO}_2(\text{alquil})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquil})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})(\text{alquil})$, $-\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ y $-\text{N}(\text{alquil})_2$; y cuando el grupo heterocíclico está sustituido en átomo(s) de nitrógeno de anillo, está sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, $-\text{SO}_2(\text{alquil})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquil})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquil})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})\text{R}^6$;

cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo;

cada R^{6a} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo; y

R^{6b} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo.

2. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en el que el anillo Ar es



5 donde a y b representan los puntos de unión de los restos C=O y CR₂ del anillo de dihidropiridinona adyacente.

3. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y -NH₂.
- 10 4. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ se selecciona independientemente en cada caso de flúor, metilo y amino.
- 15 5. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que p es 0 ó 1.
- 20 6. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² se selecciona de hidrógeno, nitro y alquilo sustituido o no sustituido.
- 25 7. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según

una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro y metilo.

8. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que q es 0.

9. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^4 se selecciona independientemente en cada caso como alquilo sustituido o no sustituido, o dos R^4 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido.

10. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^4 se selecciona independientemente en cada caso como metilo, o dos R^4 en el mismo carbono forman un oxo ($=O$), o dos grupos R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

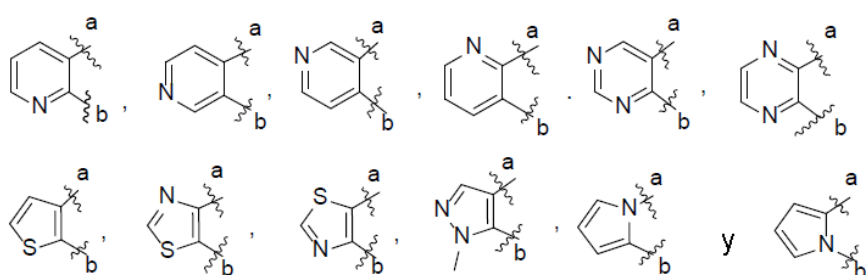
11. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que r se selecciona de 0, 1 y 2.

12. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el anillo B se selecciona de arilo y heteroarilo.

13. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el anillo

B se selecciona de fenilo, piridinilo, tiazolilo, 2,3-dihidro-inden-5-ilo, 2,3-dihidro-1-indenon-5-ilo, 1-isoindolinon-5-ilo y 2,3-dihidro-1-isobenzofuranon-5-ilo.

- 5 14. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R⁵ se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, C(=O)R^{1a}, -C(=O)OR^{1b}, -C(=O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1d}R^{1e} y -OR^{1f}, en el
- 10 que R^{1a} es alquilo sustituido o no sustituido; R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; R^{1d} y R^{1e} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; y R^{1f} es alquilo sustituido o no sustituido.
- 15 15. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁵ se selecciona independientemente en cada caso de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilo, -C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -
- 20 C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂, -NHCH₃ y -OCH₃.
16. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que s se selecciona de 0, 1 y 2.
- 25 17. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el anillo Ar es



donde a y b representan los puntos de unión de los restos C=O y CR₂ del anillo de dihidropiridinona adyacente;

R¹ se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y -NH₂;

R² se selecciona de hidrógeno, nitro y alquilo sustituido o no sustituido;

R⁴ se selecciona independientemente en cada caso como alquilo sustituido o no sustituido, o dos R⁴ en el mismo carbono forman un oxo (=O), o dos grupos R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

el anillo B se selecciona de arilo y heteroarilo;

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, ciano, perhaloalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, C(=O)R^{1a}, -C(=O)OR^{1b}, -C(=O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1d}R^{1e} y -OR^{1f}, en el que R^{1a} es alquilo sustituido o no sustituido; R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; R^{1d} y R^{1e} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; y R^{1f} es alquilo sustituido o no sustituido;

p es 0 ó 1;

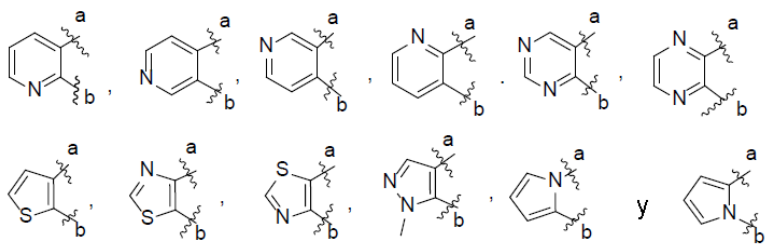
q es 0;

r se selecciona de 0, 1 y 2; y

s se selecciona de 0, 1 y 2.

18. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según

una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el anillo Ar es



donde a y b representan los puntos de unión de los restos C=O y CR₂ del anillo de dihidropiridinona adyacente;

R¹ se selecciona independientemente en cada caso de flúor, metilo y amino;

R² se selecciona de hidrógeno, nitro y metilo;

R⁴ se selecciona independientemente en cada caso como metilo, o dos R⁴ en el mismo carbono forman un oxo (=O), o dos grupos R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano;

el anillo B se selecciona de fenilo, piridinilo, tiazolilo, 2,3-dihidro-inden-5-ilo, 2,3-dihidro-1-indenon-5-ilo, 2,3-dihidro-1-isobenzofuranon-5-ilo y 1-isoindolinon-5-ilo;

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilo, -C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂, -NH(CH₃) y -OCH₃;

p es 0 ó 1;

q es 0;

r se selecciona de 0, 1 y 2; y

s se selecciona de 0, 1 y 2.

19. El compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, racematos o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el compuesto se selecciona de:

(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 1);

(R)-4-(4-(3-(3-fluoro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 2);

5 (R)-7-(3-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 3);

(S)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 4);

(S)-4-(4-(3-(3-fluoro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 5);

10 (R)-4-(4-(3-(2-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 6);

(R)-4-(4-(3-(3-amino-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 7);

15 (R)-4-(4-(3-(8-nitro-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 8);

(R)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 9);

(S)-4-(4-(3-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 10);

20 4-(4-((1*R*,3*S*/3*R*)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 11);

4-(4-((1*R*,3*R*/3*S*)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopentil)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 12);

25 (R)-4-(2-oxo-4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 13);

4-((*R*)-3-metil-4-((*R*/*S*)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 14);

4-((*R*)-3-metil-4-((*S*/*R*)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 15);

30

4-((1S,4S)-5-((R/S)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 16);

5 4-((1S,4S)-5-((S/R)-3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzonitrilo (compuesto 17);

(R)-N-metil-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 18);

10 (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 19);

(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzoato de etilo (compuesto 20);

(R)-7-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 21);

15 (R)-7-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 22);

(R)-3-fluoro-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 23);

(R)-7-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 24);

20 (R)-7-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 25);

(R)-7-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 26);

25 (R)-7-(3-(4-(4-(metilamino)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 27);

(R)-7-(3-(4-(4-acetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 28);

30 (R)-7-(3-(4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto 29);

(R)-7-(3-(4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 30);

(R)-7-(3-(4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 31);

5 (R)-7-(3-(4-(1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 32);

(R)-7-(3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 33);

(R)-6-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 34);

10 (R)-2-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo (compuesto 35);

(R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 36);

15 (R)-4-(4-(3-(8-oxo-7,8-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 37);

(R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidro-2,7-naftiridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 38);

(R)-7-(3-(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto 39);

20 (R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 40);

(R)-4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 41);

25 (R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 42);

(R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 43);

(R)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-*c*]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 44);

30

- (S)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 45);
(S)-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 46);
5 (R)-6-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (compuesto 47);
(R)-6-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (compuesto 48);
(R)-N-metil-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (compuesto 49);
10 (R)-6-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (compuesto 50);
(R)-6-(3-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (compuesto 51);
15 (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 52);
(R)-4-(4-(3-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 53);
20 (R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 54);
(R)-3-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-1(2*H*)-ona (compuesto 55); y
(R)-4-(4-(3-(1-oxo-1,2-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (compuesto 56).
25
20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.
30
21. La composición farmacéutica según la reivindicación 20, que comprende además al menos un agente anticancerígeno o una

sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente anticancerígeno.

- 5 22. La composición farmacéutica según la reivindicación 21, en la que el agente anticancerígeno se selecciona de busulfano, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino, camptotecina, irinotecán, topotecán, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, 10 metotrexato, 5-fluoro-2'-desoxi-uridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxiurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, docetaxel, campath, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, 15 nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat, romidepsina, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotida, ácido retinoico, trióxido de arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida y lenalidomida.
- 20 23. Un método de tratamiento o prevención de un trastorno que responde a la inhibición de actividad PARP en un mamífero que lo padece, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de 25 las reivindicaciones 1 a 19 o la composición farmacéutica según la reivindicación 20.
24. El método según la reivindicación 23, en el que dicho trastorno es cáncer.
- 30 25. El método según la reivindicación 24, en el que dicho cáncer es cáncer de hígado, melanoma, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica,

mieloma múltiple, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de testículo, sarcoma de tejido blando, macroglobulinemia primaria, carcinoma de vejiga, leucemia granulocítica crónica, carcinoma de cerebro primario, melanoma maligno, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, insulinoma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, melanoma maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, carcinoma de cabeza o cuello, sarcoma osteogénico, carcinoma pancreático, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma de esófago, hipercalcemia maligna, hiperplasia de cuello uterino, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, policitemia vera, trombocitosis esencial, carcinoma de la corteza suprarrenal, cáncer de piel o carcinoma de próstata.

26. Un método de potenciación de la eficacia del régimen de quimioterapia para un paciente que se somete a tratamiento quimioterápico que comprende co-administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto, tautómero, estereoisómero o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

27. El método según la reivindicación 26, en el que el compuesto, tautómero, estereoisómero o sal se co-administra de manera simultánea, secuencial o cíclica con el agente anticancerígeno.

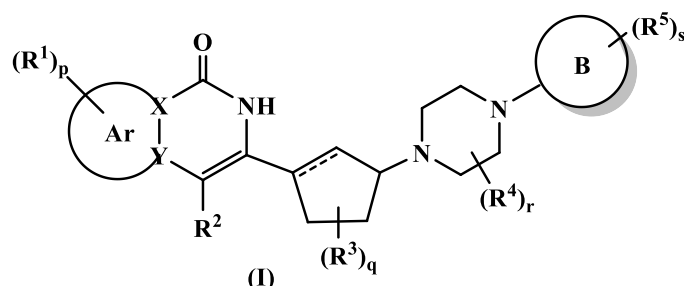
28. El método según la reivindicación 27, en el que el agente anticancerígeno se selecciona de busulfano, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino, camptotecina, irinotecán, topotecán,

- doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluoro-2'-desoxi-uridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxiaurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, docetaxel, campath, panitumumab, ofatumumab, bevacizumab, trastuzumab, adalimumab, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat, romidepsina, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotida, ácido retinoico, trióxido de arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida y lenalidomida.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
29. Un método para sensibilizar a un paciente que ha desarrollado o que es probable que desarrolle resistencia a agentes quimioterápicos que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
30. Un compuesto, su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno que responde a la inhibición de actividad PARP en un mamífero que lo padece.
31. Un compuesto, su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en la potenciación de la eficacia del régimen de quimioterapia para un paciente que se somete a tratamiento quimioterápico.
32. Un compuesto, su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 19 para su uso en la sensibilización de un paciente que ha desarrollado o que es probable que desarrolle resistencia a agentes quimioterápicos.

RESUMEN

Se dan a conocer compuestos de fórmula (I), sus formas tautoméricas, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que el anillo Ar, el anillo B, R^1 - R^5 , X, Y, p, q, r y s son tal como se definen en la memoria descriptiva, composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto, tautómero, estereoisómero o sal del mismo, y métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos, por ejemplo, cáncer, que son sensibles a tratamiento o prevención mediante inhibición de la enzima PARP de un sujeto.