

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034558**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента 2020.02.20	(51) Int. Cl. <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>C07D 519/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/4985</i> (2006.01)
(21) Номер заявки 201490300	<i>A61P 19/08</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61P 31/00</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки 2012.07.11	<i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01)

(54) 4-ИМИДАЗО[1,5-а]ПИРИДАЗИН-1-ИЛ-БЕНЗАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ Btk-ИНГИБИТОРОВ

(31) 61/509,397; 11174578.2	(56) WO-A2-2008121742
(32) 2011.07.19	WO-A1-2010126960
(33) US; EP	WO-A1-2011095556

(43) 2014.05.30
(86) PCT/EP2012/063552
(87) WO 2013/010868 2013.01.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
**Барф Тьерд А., Янс Христиан
Герардус Йоханнес Мария, Ман де
Адрианус Петрус Антониус, Аубри
Артур А., Раймакерс Ханс К.А.,
Ревинкел Йоханнес Бернардус Мария,
Стерренбург Ян-Герард, Вейкманс
Якобус К.Х.М. (NL)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамиду и (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамиду или их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способу лечения расстройств, опосредованных тирозинкиназой Брутона (Btk).

B1

034558

**034558
B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к 6-5-членным конденсированным с пиридиновым кольцом соединениям, к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к их применению в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к применению 6-5-членных конденсированных с пиридиновым кольцом соединений при лечении расстройств, опосредованных тирозинкиназой Брутона (Btk).

Предпосылки создания изобретения

Активация В-лимфоцитов является ключевым фактором в генерации адаптивного иммунного ответа. Нарушенная активация В-лимфоцитов является отличительной чертой многих аутоиммунных заболеваний, поэтому модуляция этого иммунного ответа вызывает терапевтический интерес. Недавно было обнаружено, что терапия с использованием В-клеток в аутоиммунных заболеваниях имеет успех. Лечение пациентов с ревматоидным артритом (RA) при помощи Ритуксимаба (анти-CD20 терапия) на настоящий момент является общепринятой клинической терапией. Более поздний исследование с использованием клинических испытаний показывают, что лечение при помощи Ритуксимаба также улучшает симптомы заболевания у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (RRMS) и системной красной волчанкой (SLE). Этот успех подтверждает потенциальную возможность будущего применения для лечения аутоиммунных заболеваний с направленным действием на В-клеточный иммунитет.

Тирозинкиназа Брутона (Btk) представляет собой нерецепторную протеинкиназу Tec-семейства, экспрессируемую в В-клетках и миелоидных клетках. Хорошо известно, что функция Btk в сигнальных путях активируется путем занятия В-клеточного рецептора (BCR) и FcεR1 на тучных клетках. Кроме того, были предположения о функции Btk в качестве мишени в сигнальном пути Toll-подобного рецептора. Функциональные мутации в Btk у человека приводят к заболеваниям первичного иммунодефицита, называемым XLA, которые характеризуются дефектом в развитии В-клеток с блокированием между про- и пре-В-клеточной стадией. Это приводит к почти полному отсутствию В-лимфоцитов в организме человека, вызывающему выраженное снижение сывороточного иммуноглобулина всех классов. Эти открытия подтверждают ключевую роль Btk в регуляции продукции аутоантител в аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, регуляция Btk может влиять на BCR-индуцируемую продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов В-клетками, что указывает на широкий потенциал для Btk в лечении аутоиммунных заболеваний.

С учетом регуляторной роли, описанной для Btk в FcεR-опосредованной активации тучных клеток, ингибиторы Btk могут также показывать потенциал для лечения аллергических реакций [Gilfillan et al., *Immunological Reviews* 288 (2009) pp. 149-169].

Кроме того, также сообщалось, что Btk участвуют в RANKL-индуцированной дифференциации остеокластов [Shinohara et al., *Cell* 132 (2008) pp. 794-806], и поэтому также могут представлять интерес для лечения расстройств резорбции костей.

Другие заболевания, в которых важную роль играют дисфункциональные В-клетки, представляют собой В-клеточные злокачественные новообразования. Действительно, анти-CD20 терапия эффективно используется в клинике для лечения фолликулярной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза [Lim et al., *Haematologica*, 95 (2010) pp. 135-143]. Сообщалось о роли Btk в регуляции пролиферации и апоптоза В-клеток, и это указывает, что также существует потенциал для ингибиторов Btk в лечении В-клеточных лимфом. Ингибирование Btk, по всей видимости, будет полезным, в частности, при В-клеточных лимфомах из-за постоянной активной передачи сигнала BCR [Davis et al., *Nature*, 463 (2010) pp. 88-94].

Некоторые классы 6-5-членных конденсированных пиридиновых кольцевых соединений были описаны как ингибиторы киназы, например имидазо[1,5-f][1,2,4]триазиновые соединения были описаны в WO 2005097800 и WO 2007064993; имидазо[1,5-a]пиразиновые соединения были описаны в WO 2005037836 и WO 2001019828 в качестве ингибиторов IGF-1R фермента.

Некоторые из Btk ингибиторов, о которых сообщалось, не являются селективными в отношении киназ Src-семейства. Существующие поразительные побочные эффекты, описанные для "нокаут" киназ Src-семейства, особенно для двойных и тройных "нокаут", рассматривают как препятствие для разработки ингибиторов Btk, которые не являются селективными в отношении киназ Src-семейства. И Лун-дефицитные, и Фун-дефицитные мыши демонстрируют аутоиммунитет, имитируя фенотип люпус-нефрита человека. Кроме того, Фун-дефицитные мыши также демонстрируют выраженные неврологические дефекты. Мыши с Лун "нокаут" также демонстрируют подобный аллергическому фенотип, и это говорит о том, что Лун является широким негативным регулятором IgE-опосредованного аллергического ответа, контролируя реактивность тучных клеток и ассоциированные с аллергией признаки [Odom et al., *J. Exp. Med.*, 199 (2004) pp. 1491-1502]. Кроме того, у старых мышей с Лун "нокаут" развивалась тяжелая спленомегалия (миелоидная экспансия) и диссеминированные моноцитарные/макрофагальные опухоли [Harder et al., *Immunity*, 15 (2001) pp. 603-615]. Эти наблюдения находятся в соответствии с гиперреспонсивными В-клетками, тучными клетками и миелоидными клетками и повышенными Ig уровнями, на-

блюдаемыми у Lyp-дефицитных мышей.

Самки мышей с Src "нокаутом" являются бесплодными из-за уменьшенного развития фолликулов и овуляции [Roby et al., Endocrine, 26 (2005) pp. 169-176].

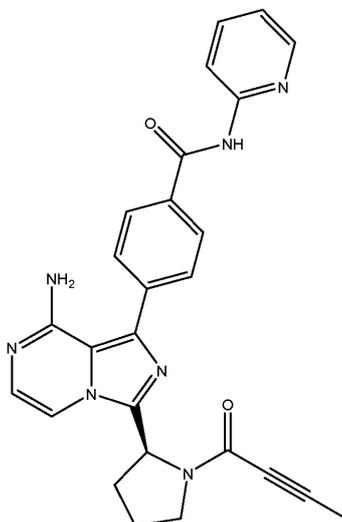
Двойные "нокауты" Src^{-/-}Fyn^{-/-} и Src^{-/-}Yes^{-/-} демонстрируют тяжелый фенотип с эффектами на движение и дыхание. Животные с тройными "нокаутами" Src^{-/-}Fyn^{-/-}Yes^{-/-} умирали в день 9,5 [Klinghoffer et al., EMBO J., 18 (1999) pp. 2459-2471]. Что касается двойного "нокаута" Src^{-/-}Hck^{-/-}, две трети мышей умирали при рождении, при этом у выживших мышей наблюдали развитие остеопороза, экстрамедуллярного гемопоэза, анемии, лейкопении [Lowell et al., Blood, 87 (1996) pp. 1780-1792].

Следовательно, ингибитор, который ингибирует несколько или все киназы из Src-семейства киназ, одновременно может вызывать серьезные побочные эффекты.

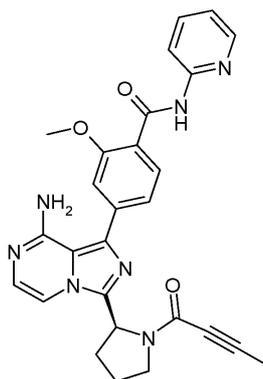
Подробное описание изобретения

Задачей настоящего изобретения является обеспечение 6-5-членных конденсированных пиридиновых кольцевых соединений, фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, и их применение в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к применению 6-5-членных конденсированных пиридиновых кольцевых соединений для лечения расстройств, опосредованных тирозинкиназой Брутона (Btk).

Более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает соединение, представляющее собой (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид, имеющее структуру



а также соединение, представляющее собой (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид, имеющее структуру



Аспекты изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, представляющему собой (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид и фармацевтически приемлемый носитель или растворитель.

В другом аспекте указанная фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

В еще одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, капсулу, порошок, гранулят, раствор или суспензию.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемой соли соедине-

ния (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида, где соль выбрана из группы, состоящей из ацетата, аскорбата, бензоата, бензолсульфоната, бисульфата, бората, бутирата, цитрата, камфората, камфорсульфоната, фумарата, гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, лактата, малеата, метансульфоната, нафталинсульфоната, нитрата, оксалата, фосфата, пропионата, салицилата, сукцината, сульфата, тартрата и толуолсульфоната.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или растворитель и фармацевтически приемлемую соль соединения (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида, где соль выбрана из группы, состоящей из ацетата, аскорбата, бензоата, бензолсульфоната, бисульфата, бората, бутирата, цитрата, камфората, камфорсульфоната, фумарата, гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, лактата, малеата, метансульфоната, нафталинсульфоната, нитрата, оксалата, фосфата, пропионата, салицилата, сукцината, сульфата, тартрата и толуолсульфоната.

В другом аспекте изобретения вышеуказанная фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

В другом аспекте изобретения фармацевтическая композиция, предназначенная для перорального введения, представляет собой таблетку, капсулу, порошок, гранулят, раствор или суспензию.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, представляющему собой (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или растворитель и соединение (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к вышеуказанной фармацевтической композиции, составленной для перорального введения.

В еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, которая представляет собой таблетку, капсулу, порошок, гранулят, раствор или суспензию.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемой соли соединения (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамида, где соль выбрана из группы, состоящей из ацетата, аскорбата, бензоата, бензолсульфоната, бисульфата, бората, бутирата, цитрата, камфората, камфорсульфоната, фумарата, гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, лактата, малеата, метансульфоната, нафталинсульфоната, нитрата, оксалата, фосфата, пропионата, салицилата, сукцината, сульфата, тартрата и толуолсульфоната.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или растворитель и вышеуказанную фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

В еще одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, капсулу, порошок, гранулят, раствор или суспензию.

В еще одном аспекте изобретения настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, опосредованного тирозинкиназой Брутона (Btk), у субъекта, включающему введение субъекту соединения (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида в эффективном количестве, где расстройство выбирают из группы, включающей неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, В-клеточный хронический лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз со зрелыми В-клетками или В-клеточную лимфому, развивающуюся в результате передачи сигнала В-клеточного рецептора.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой В-клеточный хронический лимфолейкоз или лимфому из клеток мантийной зоны.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой В-клеточный хронический лимфолейкоз.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ лечения расстройства, опосредованного тирозинкиназой Брутона (Btk), у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически приемлемой соли (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида в эффективном количестве, где расстройство выбирают из группы, включающей неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, В-клеточный хронический лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый

лимфобластный лейкоз со зрелыми В-клетками или В-клеточную лимфому, развивающуюся в результате передачи сигнала В-клеточного рецептора.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой В-клеточный хронический лимфолейкоз или лимфому из клеток мантийной зоны.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой В-клеточный хронический лимфолейкоз.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ лечения расстройства, опосредованного тирозинкиназой Брутона (Btk), у субъекта, включающий введение субъекту соединения (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамида в эффективном количестве, где расстройство выбирают из группы, включающей ревматоидный артрит, псориазический артрит или остеоартрит.

В еще одном аспекте изобретение представляет собой способ лечения расстройства, опосредованного тирозинкиназой Брутона (Btk), у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически приемлемой соли (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамида, где соль выбрана из группы, состоящей из ацетата, аскорбата, бензоата, бензолсульфоната, бисульфата, бората, бутирата, цитрата, камфората, камфорсульфоната, фумарата, гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, лактата, малеата, метансульфоната, нафталинсульфоната, нитрата, оксалата, фосфата, пропионата, салицилата, сукцината, сульфата, тартрата и толуолсульфоната в эффективном количестве, где расстройство выбирают из группы, включающей ревматоидный артрит, псориазический артрит или остеоартрит.

В другом аспекте изобретение относится к соединениям, которые имеют значение EC_{50} менее 100 нМ. В еще одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы I, которые имеют значение EC_{50} менее 10 нМ.

Термин " EC_{50} " означает концентрацию испытываемого соединения, которая требуется для 50% ингибирования его максимального эффекта *in vitro*.

Ингибирование активности киназы можно измерить с использованием анализа иммобилизованного металла для фосфосодержащих химических веществ (Immobilized Metal Assay for Phosphochemicals (IMAP)). IMAP представляет собой гомогенный анализ поляризации флуоресценции (FP), основанный на улавливании фосфорилированных пептидных субстратов по принципу сродства. Для IMAP используют меченные флуоресцеином пептидные субстраты, которые при фосфорилировании протеинкиназой связываются с так называемыми наночастицами IMAP, которые дериватизированы с использованием комплексов трехвалентных металлов. Связывание приводит к изменению скорости молекулярного движения пептида и приводит к увеличению значения FP, наблюдаемого для флуоресцентной метки, присоединенной к пептидному субстрату (Gaudet et al. A homogeneous fluorescence polarization assay adaptable for a range of protein serine/threonine and tyrosine kinases. *J. Biomol. Screen* (2003) 8, 164-175).

Типичные кислотно-аддитивные соли включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты) и т.п. Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически применимых солей из основных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в P. Stahl et al., Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и в *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их сайте). Эти раскрытия включены в настоящую заявку в качестве ссылки.

Типичные основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органические амины), такими как дициклогексиламины, третбутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть квартернизованы при помощи веществ, таких как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил-, лаурил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

Соединения формулы (I) могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений формулы (I), а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего

изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические изомеры и изомеры положения. Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, цис- и транс-формы, а также их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Смеси диастереомеров могут быть разделены на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, при помощи хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным элементом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и преобразованием (например, гидролизом) отдельных диастереомеров на соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые соединения могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы), и они рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием хиральной ВЭЖХ колонки.

Кроме того, возможно, что соединения могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, в изобретение включены, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) соединений по настоящему изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются как охватываемые объемом настоящего изобретения, также как и изомеры положения. Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут, например, быть, по существу, свободными от других изомеров или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми остальными или с выбранными остальными стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему изобретению могут иметь конфигурацию R или S, как определено в Рекомендациях IUPAC 1974. Использование терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и подобных в равной степени относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, изомеров положения, рацематов или пролекарств соединений по настоящему изобретению.

Композиции включают, например, такие, которые являются подходящими для перорального, сублингвального, подкожного, внутривенного, внутримышечного, назального, местного или ректального введения и т.п., все в единичной дозированной форме для введения.

Для перорального введения активный ингредиент может быть представлен в виде дискретных единиц, таких как таблетки, капсулы, порошки, грануляты, растворы, суспензии и подобные.

Для парентерального введения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть представлена в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в виде жидкости для инъекций в предварительно определенных количествах, например в герметично закрытых флаконах и ампулах, и также может храниться в высушенном замораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, такого как вода, перед использованием.

Смешанное с такими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, например, как описано в справочной литературе Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, см., в частности, Part 5: Pharmaceutical Manufacturing), активное вещество можно прессовать в твердую единичную дозированную форму, такую как пилюли, таблетки, или переработать в капсулы или суппозитории. При помощи фармацевтически приемлемых жидкостей активное вещество можно применять в виде жидкой композиции, например в виде препарата для инъекций, в форме раствора, суспензии, эмульсии или в виде спрея, например назального спрея.

Для получения твердых единичных дозированных форм предусматривается использование традиционных добавок, таких как наполнители, красители, полимерные связующие и подобные. Как правило, можно использовать любую фармацевтически приемлемую добавку, которая не оказывает неблагоприятного влияния на функцию активного соединения. Подходящие носители, при помощи которых активное средство по настоящему изобретению можно вводить в виде твердых композиций, включают лактозу, крахмал, производные целлюлозы и подобные или их смеси, которые используют в подходящих количествах. Для парентерального введения можно использовать водные суспензии, изотонические солевые растворы и стерильные растворы для инъекций, содержащие фармацевтически приемлемые диспергирующие вещества и/или смачивающие вещества, такие как пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Настоящее изобретение, кроме того, включает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке выше, в сочетании с упаковочным материалом, подходящим для указанной композиции, при этом указанный упаковочный материал включает инструкции по применению композиции для использования, описанного в настоящей заявке выше.

Точная доза и схема введения активного ингредиента или включающей его фармацевтической ком-

позиции могут варьировать в зависимости от конкретного соединения, пути введения и возраста и состояния конкретного субъекта, которому можно вводить это лекарственное средство.

Как правило, для парентерального введения требуются более низкие дозы, чем для других способов введения, которые в большей степени зависят от абсорбции. Однако доза для человека предпочтительно содержит 0,0001-25 мг на 1 кг массы тела. Желаемая доза может быть представлена в виде одной дозы или в виде нескольких суб-доз, вводимых с подходящими интервалами в течение дня, или, в случае реципиентов-женщин, в виде доз, вводимых с подходящими суточными интервалами в течение менструального цикла. Доза, а также схема введения могут отличаться у реципиентов мужского и женского пола.

В описанных соединениях атомы могут демонстрировать их природное относительное содержание изотопов, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащенными конкретным изотопом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, преимущественно присутствующих в природе. Предполагается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H). Протий представляет собой преобладающий изотоп водорода, присутствующий в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение уровня необходимых доз, или может обеспечить соединение, полезное в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения можно получить без чрезмерного экспериментирования традиционными способами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в схемах и примерах в настоящей заявке, с использованием подходящих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в терапии.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в терапии для лечения или предотвращения заболеваний, опосредованных тирозинкиназой Брутона (Btk). Заболевания, опосредованные Btk, или состояния, опосредованные Btk, при использовании в настоящей заявке означают любое болезненное состояние или другое опасное состояние, в котором центральную роль играют В-клетки, тучные клетки, миелоидные клетки или остеокласты. Эти заболевания включают, но не ограничиваются ими, иммунные, аутоиммунные и воспалительные заболевания, аллергии, инфекционные заболевания, резорбции костей и пролиферативные заболевания.

Прролиферативные заболевания, которые можно лечить или предотвращать, включают, среди прочего, неходжкинскую лимфому (в частности, подтипы диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) и лимфому из клеток мантийной зоны (MCL)), В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз (ALL) со зрелыми В-клетками, особенно ALL.

В частности, соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения В-клеточных лимфом, возникающих в результате постоянного активного сигнала В-клеточного рецептора.

Ингибирование активности киназы можно измерить с использованием анализа иммобилизованного металла для фосфосодержащих химических веществ (Immobilized Metal Assay for Phosphochemicals (IMAP)). IMAP представляет собой гомогенный анализ поляризации флуоресценции (FP), основанный на улавливании фосфорилированных пептидных субстратов по принципу сродства. Для IMAP используют меченные флуоресцеином пептидные субстраты, которые при фосфорилировании протеинкиназой связываются с так называемыми наночастицами IMAP, которые дериватизированы с использованием комплексов трехвалентных металлов. Связывание приводит к изменению скорости молекулярного движения пептида и приводит к увеличению значения FP, наблюдаемого для флуоресцеиновой метки, присоединенной к пептидному субстрату.

Активность Btk также можно определить в В-клеточных линиях, таких как клетки Ramos, или в первичных клеточных анализах, например, с использованием РВМС или цельной крови человека, обезьяны, крысы или мыши или изолированных спленоцитов обезьяны, крысы или мыши. Ингибирование активности Btk можно исследовать путем измерения анти-IgM-индуцированной продукции MIP1 β (Ramos, РВМС, спленоциты), H₂O₂-индуцированного Btk и PLC γ 2 фосфорилирования (клетки Ramos) или анти-IgM-индуцированной В-клеточной пролиферации или экспрессии CD86 на первичных В-клетках (РВМС и спленоциты).

Регуляцию активности Btk также можно определить на тучных клетках человека, обезьяны, крысы или мыши, после дегрануляции, индуцированной активацией Fc ϵ R, продукции цитокинов и экспрессии на клеточной поверхности, индуцированной CD63.

Кроме того, регуляцию активности Btk можно определить на CD14+ моноцитах, дифференцированных после обработки при помощи M-CSF до остеокластов и активированных при помощи RANKL.

Активность ингибиторов Btk можно исследовать в спленоцитах мыши после введения *in vivo*. В типичном эксперименте мыши могут быть умерщвлены через 3 ч после введения соединения. Селезенки удалены у обработанных мышей для выделения спленоцитов. Спленоциты помещали в 96-луночные культуральные планшеты и стимулировали при помощи анти-IgM, без дальнейшего добавления соединений. Стимуляцию В-клеток, индуцированных анти-IgM, и их ингибирование Btk ингибиторами изме-

ряли на основании В-клеточной пролиферации, продукции MIP1 β или экспрессии CD86 на спленоцитных В клетках CD19+.

Эффективность ингибиторов Vtk также можно исследовать в мышинной модели коллаген-индуцированного артрита с использованием терапевтического протокола при начале лечения после возникновения заболевания, с использованием измерительной оценки болезни, рентгеновского анализа деформации костной ткани, разрушения хряща и гистологии суставов.

Эффективность ингибиторов Vtk на регуляцию активированных тучных клеток можно исследовать *in vivo* с использованием модели пассивной кожной анафилаксии.

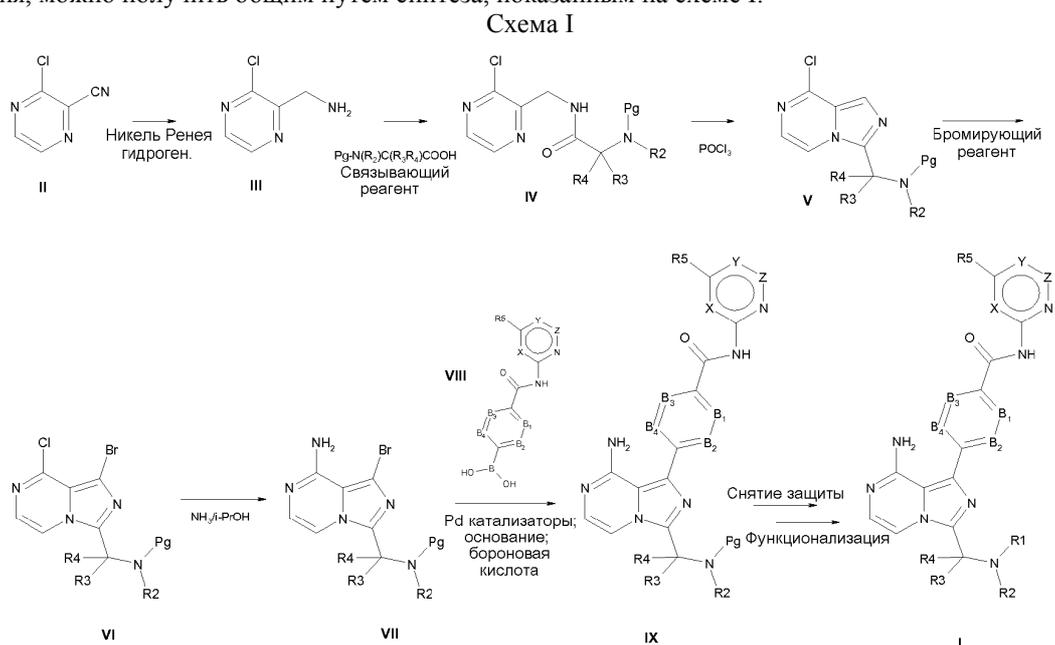
Эффект ингибиторов Vtk на резорбцию кости *in vivo* можно исследовать с использованием крысиной модели OVX. В этой модели у овариэктомированных животных развиваются симптомы остеопороза, которые можно регулировать с использованием ингибитора Vtk.

Общий синтез

8-Аминоимидазо[1,5-а]пиразиновые и 4-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазиновые производные по настоящему изобретению можно получить способами, хорошо известными в области органической химии. См., например, J. March, 'Advanced Organic Chemistry' 4th Edition, John Wiley and Sons. При последовательном осуществлении синтеза может быть необходимым и/или желательным защитить чувствительные или реактивные группы в любой из соответствующих молекул. Это достигается при помощи обычных защитных групп, таких как те, которые описаны в T.W. Greene and P.G.M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' 3rd Edition, John Wiley and Sons, 1999. Защитные группы необязательно удаляют на удобной для этого последующей стадии с использованием способов, хорошо известных в данной области.

Продукты реакций необязательно выделяют и очищают, при желании, с использованием обычных способов, но не ограничиваясь ими, таких как фильтрование, перегонка, кристаллизация, хроматография и подобные. Для характеристики таких веществ необязательно используют обычные средства, включая физические константы и спектральные данные.

8-Аминоимидазо[1,5-а]пиразиновые соединения формулы (I), где R₁-R₅ имеют ранее определенные значения, можно получить общим путем синтеза, показанным на схеме I.



Восстановление 3-хлорпирозин-2-карбонитрила (II) можно осуществить путем гидрирования в присутствии подходящей системы катализаторов и растворителя, например никеля Ренея, с получением (3-хлорпирозин-2-ил)метанамина (III). Это соединение затем можно подвергнуть взаимодействию с соответствующим образом аминзащищенной аминокислотой. Реакцию Cbz-N(R₂)CR₃R₄COOH можно осуществлять в растворителе, таком как DMF, ТГФ или DCM, в присутствии основания, такого как DIPEA, N-метилморфолин, 4-DMAP или триэтиламин, и в присутствии связующего реагента, такого как PyBOP, TBTU, EDCI или HATU, с образованием N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)амида (IV). Циклизацию хлорпирозина (IV) можно осуществить с использованием агентов конденсации, таких как фосфороксихлорид, в условиях нагревания с получением 8-хлоримидазо[1,5-а]пиразиновых производных (V). Последующее бромирование можно осуществить с использованием брома или N-бромсукцинимида в подходящем растворителе, таком как DCM или DMF, при соответствующей температуре, с получением соединений формулы (VI). 8-Аминоимидазо[1,5-а]пиразиновые производные (VII) можно получить из соединений (VI) с использованием аммиака (газ) в изопропанолу при повышенной температуре в сосуде высокого давления

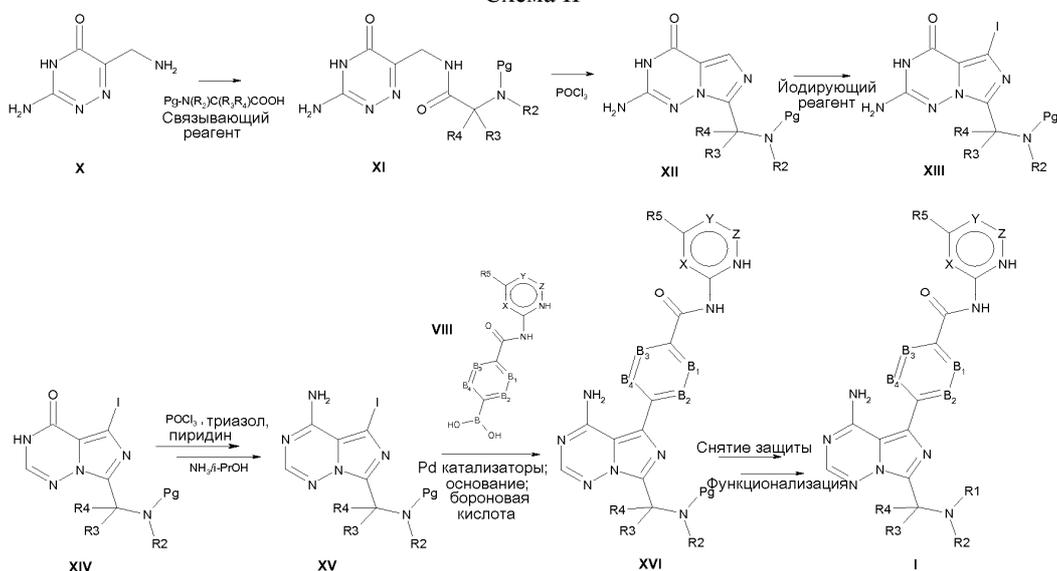
(>4 атм). Соединения формулы (IX) можно получить из соединений формулы (VII) с использованием соответствующей бороновой кислоты или пинаконового сложного эфира (VIII), в присутствии подходящей палладиевой каталитической системы и растворителя, например комплекса бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II)хлорида или тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), в присутствии карбоната калия в смеси диоксан/вода, с получением соединений формулы (IX). Наконец, отщепление защитной группы соединений с формулой (IX) дает незащищенный амин, который после функционализации с использованием способов, хорошо известных в этой области техники, и соответствующих реакционноспособных групп, имеющих определенные выше значения, дает соединения формулы (I). Примером такой защитной стратегии является использование бензилоксикарбонильной защитной группы для защиты амина от используемых аминокислот, что после снятия защиты с использованием 33% HBr/HOAc или концентрированной HCl, давало в результате амины.

Аминокислоты $\text{HN}(\text{R}_2)\text{CR}_3\text{R}_4\text{COOH}$ являются либо коммерчески доступными, либо их можно легко получить с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области органической химии для введения защитных групп, таких как бензилоксикарбонил или трет-бутилоксикарбонил.

Палладиевые катализаторы и условия для образования пинаконовых эфиров или для связывания бороновых кислот или пинаконовых эфиров с 1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-8-амином хорошо известны специалистам в области органической химии см., например, Ei-ichi Negishi (Editor), Armin de Meijere (Associate Editor), Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 2002.

4-Аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазиновые соединения формулы (I), где $\text{R}_1\text{-R}_5$ имеют ранее определенные значения, можно получить общим синтетическим способом, показанным на схеме II.

Схема II



Исходное вещество 3-амино-6-(аминометил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он (X) можно получить посредством реакции конденсации этилбромпирувата, дибензиламина и аминогуанидинкарбоната с последующим дебензилированием путем гидрирования над Pd-C катализатором [Mitchel, W.L. et al., J. Heterocycl. Chem. 21 (1984) pp. 697]. Это соединение может затем взаимодействовать соответствующим образом с аминзащитной аминокислотой. Реакцию $\text{Cbz-N}(\text{R}_2)\text{CR}_3\text{R}_4\text{COOH}$ можно осуществлять в растворителе, таком как DMF, ТГФ или DCM, в присутствии основания, такого как DIPEA, N-метилморфолин, 4-DMAP или триэтиламин, и в присутствии связующего реагента, такого как PyBOP, TBTU, EDCI или HATU, с образованием N-((3-амино-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)амида (XI). Циклизацию аминотриазинона (XI) можно осуществить с использованием агентов конденсации, таких как фосфороксихлорид, в условиях нагревания с получением производных 2-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (XII). Последующее йодирование можно осуществить с использованием йода или N-йодсукцинимиды в подходящем растворителе, таком как DCM или DMF, при соответствующей температуре с получением соединений формулы (XIII). Удаление 2-аминогруппы в производных 2-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (XIII) можно осуществить с использованием трет-бутилниитрита в растворителях, таких как DMF/ТГФ, при комнатной температуре с образованием производных имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (XIV).

Производные 4-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазина (XV) можно получить из соединений (XIV) с использованием фосфороксихлорида, 1,2,4-триазола в пиридине и последующим аммонолизом с использованием аммиака (газ) в изопропанол при комнатной температуре. Соединения формулы (XVI) можно получить из соединений формулы (XV) с использованием соответствующей бороновой кислоты или пинаконового эфира (VIII), в присутствии подходящей палладиевой каталитической системы и растворителя, например комплекса бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II)хлорид или тетраakis(трифенил-

фосфин)палладия(0) в присутствии карбоната калия в смеси диоксан/вода, с получением соединений формулы (XVI). Наконец, отщепление защитной группы соединений с формулой (XVI) дает незащищенный амин, который после функционализации с использованием способов, хорошо известных в этой области техники, и соответствующих реакционноспособных групп, имеющих определенные выше значения, дает соединения формулы (I). Примером такой защитной стратегии является использование бензилоксикарбонильной защитной группы для защиты амина от используемых аминокислот, что после снятия защиты с использованием 33% HBr/HOAc или концентрированной HCl давало в результате амины.

Аминокислоты $\text{HN}(\text{R}_2)\text{CR}_3\text{R}_4\text{COOH}$ являются либо коммерчески доступными, либо их можно легко получить с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области органической химии, для введения защитных групп, таких как бензилоксикарбонил или трет-бутилоксикарбонил.

Палладиевые катализаторы и условия для образования пинаконовых эфиров или для связывания бороновых кислот или пинаконовых эфиров с 1-бромимидазо[1,5-a]пиазин-8-амином хорошо известны специалистам в области органической химии, см., например, Ei-ichi Negishi (Editor), Armin de Meijere (Associate Editor), *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 2002.

Настоящее изобретение также охватывает своим объемом все стереоизомерные формы 8-аминоимидазо[1,5-a]пиазиновых и 4-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазиновых производных в соответствии с настоящим изобретением, являющиеся результатом, например, конфигурационной или геометрической изомерии. Такие стереоизомерные формы представляют собой энантиомеры, диастереоизомеры, цис- и транс-изомеры и т.д. Например, когда азепан-2-карбоновую кислоту используют в качестве аминокислоты, существует смесь двух энантиомеров. В случае отдельных стереоизомеров соединений формулы (I) или их солей или сольватов, настоящее изобретение включает вышеуказанные стереоизомеры, по существу, свободные от, т.е. связанные с менее чем 5%, предпочтительно менее 2% и, в частности, менее 1% другого стереоизомера. Смеси стереоизомеров в любой пропорции, например рацемическая смесь, содержащая, по существу, равные количества двух энантиомеров, также включены в объем настоящего изобретения.

Для хиральных соединений хорошо известны в данной области методы асимметрического синтеза, в результате чего получают чистые стереоизомеры, например синтез с хиральной индукцией, синтез, исходя из хиральных промежуточных соединений, энантиоселективные ферментативные преобразования, разделение стереоизомеров с использованием хроматографии на хиральной среде. Такие способы описаны в *Chirality in Industry* (под ред. A.N. Collins, G.N. Sheldrake and J. Crosby, 1992; John Wiley). Таким же образом, в данной области хорошо известны способы синтеза геометрических изомеров.

8-Аминоимидазо[1,5-a]пиазиновые и 4-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазиновые производные по настоящему изобретению, которые могут быть в форме свободного основания, можно выделить из реакционной смеси в виде фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли также можно получить путем обработки свободного основания формулы (I) органической или неорганической кислотой, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, метансульфоная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и аскорбиновая кислота.

8-Аминоимидазо[1,5-a]пиазиновые и 4-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазиновые производные по настоящему изобретению также существуют в виде аморфных форм. Также возможны несколько кристаллических форм. Все физические формы включены в объем настоящего изобретения.

Общеизвестно получение сольватов. Таким образом, например, M. Caira et al., *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) описывает получение сольватов противогрибкового флуконазола в этилацетате, а также из воды. Подобные получения сольватов, полусольватов, гидратов и т.п. описаны в E.C. van Tonder et al., *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); и в A.L. Bingham et al., *Chem. Commun.* 603-604 (2001). Типичный неограничивающий способ включает растворение соединения по настоящему изобретению в желаемых количествах желаемого растворителя (органического вещества, или воды, или их смеси) при температуре, более высокой, чем температура окружающей среды, и охлаждение раствора со скоростью, достаточной для образования кристаллов, которые затем выделяют стандартными способами. Аналитические методы, такие как, например, ИК-спектроскопия, показывают присутствие растворителя (или воды) в кристаллах в виде сольвата (или гидрата).

Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, которые идентичны тем, которые указаны в настоящей заявке, но при этом один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно.

Некоторые меченные изотопами соединения формулы (I) (например, меченные изотопами ^3H и ^{14}C) являются полезными в анализах распределения соединения и/или тканей субстрата.

Изотопы трития (т.е. ^3H) и углерода-14 (т.е. ^{14}C) являются особенно предпочтительными из-за про-

стоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности (например, увеличенный период полураспада *in vivo* или снижение уровня необходимых доз) и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченные соединения формулы (I) обычно можно получить, следуя процедурам, аналогичным тем, которые раскрыты далее в схемах и/или в примерах, путем замещения не меченого изотопом реагента соответствующим изотопно-меченым реагентом.

Изобретение проиллюстрировано следующими примерами.

Примеры

Следующие примеры представляют собой иллюстративные варианты воплощения настоящего изобретения, при этом никоим образом не ограничивая объем настоящего изобретения. Реагенты являются коммерчески доступными или их получают в соответствии с процедурами, описанными в литературе.

Масс-спектрометрия: спектры, получаемые методом электронного распыления, регистрировали на масс-спектрометре Applied Biosystems API-165 с одной квадрупольной линзой в режиме чередования положительных и отрицательных ионов, с использованием проточно-инжекционного метода. Массовый диапазон составлял 120-2000 Да, сканирование осуществляли с размером шага 0,2 Да, капиллярное напряжение устанавливали на 5000 В. Для распыления использовали N_2 -газ.

LC-MS спектрометр (Waters), детектор: PDA (200-320 нм), масс-детектор: ZQ.

Элюенты А: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты, В: ацетонитрил/вода = 1/9 (об./об.) с 0,05% трифторуксусной кислоты.

Метод LCMS (А).

Колонка 1: Chromolith Performance, RP-18e, 4,6×100 мм.

Градиентный метод: поток: 4 мл/мин

Время (мин.)	А (%)	В (%)
0,00	100	0
3,60	0	100
4,00	0	100
4,05	100	0
6,00	100	0

Метод LCMS (В).

Колонка 2: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×20 мм.

Градиентный метод: поток: 4 мл/мин

Время (мин.)	А (%)	В (%)
0,0	100	0
1,60	0	100
3,10	0	100
3,20	100	0
5,00	100	0

UPLC: система Water acquity UPLC; колонка: BEH C18 1,7 мкм, 2,1×100 мм, детектор: PDA (200-320 нм), масс-детектор: SQD.

Элюенты А: ацетонитрил с 0,035% трифторуксусной кислоты, В: ацетонитрил/вода=1/9 (об./об.) с 0,035% трифторуксусной кислоты.

Метод	UPLC (А)		UPLC (В)		UPLC (С)	
	<i>Метод 60_100</i>		<i>Метод 40_80</i>		<i>Метод 0_60</i>	
	Поток: 0,75		Поток: 0,65		Поток: 0,60	
	мл/мин		мл/мин		мл/мин	
Время (мин.)	А (%)	В (%)	А (%)	В (%)	А (%)	В (%)
0,0	40	60	60	40	100	0
3,00	0	100	20	80	40	60
3,20	0	100	0	100	0	100
3,69	0	100	0	100	0	100
3,70	40	60	60	40	100	0

Препаративную ВЭЖХ осуществляли на колонке (50×10 мм в.д., 5 мкм, Xterra Prep MS C18) при скорости потока 5 мл/мин, объем вводимой пробы 500 мкл, при комнатной температуре и УФ-детекции

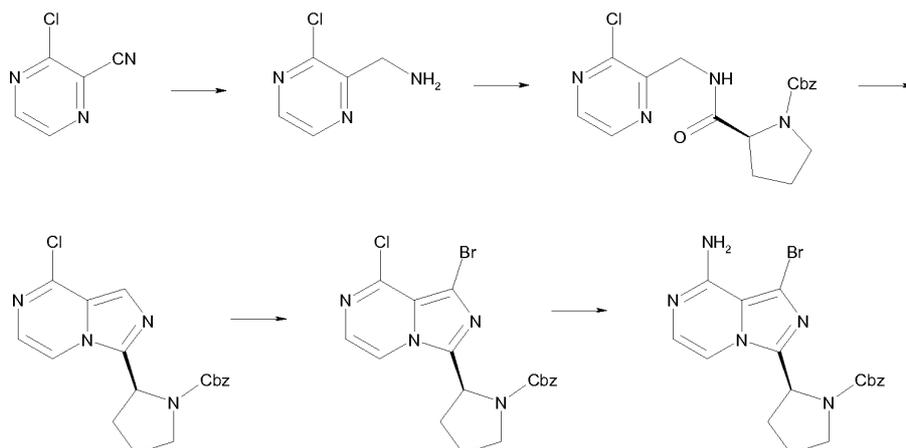
при 210 нм.

Следующие сокращения используют повсеместо в настоящей заявке в соответствии с химической терминологией:

HATU	O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат
Cbz	Бензилоксикарбонил
DMF	N,N-Диметилформамид
DCM	Дихлорметан
EtOAc	Этилацетат
DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин
THF	Тетрагидрофуран
EtOH	Этанол
EDCI.HCl	1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид. гидрохлорид
4-DMAP	4-Диметиламинопиридин
HvOP	O-Бензотриазол-1-ил-окситриспирролидинофосфоний гексафторфосфат
TBTU	O-Бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат
HBr	Бромистый водород
HCl	Хлористый водород
HOAc	Уксусная кислота
Z	Бензилоксикарбонил
Pro	Пролин
POCl ₃	Фосфороксихлорид
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
UPLC	
LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития
MeOH	Метанол
Gly	Глицин
Ala	Аланин
n-BuLi	n-Бутиллитий
CO ₂	Диоксид углерода

Названия конечных продуктов в примерах были получены с использованием Chemdraw Ultra (версия 9.0.7).

Промежуточное соединение 1.



(S)-Бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

(а) (3-Хлорпиазин-2-ил)метанами́н.гидрохлорид.

К раствору 3-хлорпиазин-2-карбонитрила (160 г, 1,147 моль) в уксусной кислоте (1,5 л) добавляли никель Ренея (50% суспензия в воде, 70 г, 409 ммоль). Полученную смесь перемешивали под давлением 4 бар (4,079 кг/см²) водорода при комнатной температуре в течение ночи. Никель Ренея удаляли при помощи фильтрации через декалит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и упаривали совместно с толуолом. Оставшееся твердое коричневое вещество растворяли в этилацетате при 50°C и охлаждали на бане со льдом. Добавляли 2М раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире (1,14 л) в течение 30 мин. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение уик-энда. Кристаллы собирали при помощи фильтрации, промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении при 40°C. Полученное твердое коричневое вещество растворяли в метаноле при 60°C. Смесь фильтровали и частично концентрировали, охлаждали до комнатной температуры и добавляли диэтиловый эфир (1000 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Образованные твердые вещества собирали при помощи фильтрации, промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением 153,5 г (3-хлорпиазин-2-ил)метанами́н.гидрохлорида в виде коричневого твердого вещества (74,4%, содержание 77%).

(b) (S)-бензил 2-((3-хлорпиазин-2-ил)метилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (3-хлорпиазин-2-ил)метанами́н.НCl (9,57 г, 21,26 ммоль, 40 вес.%) и Z-Pro-OH (5,3 г, 21,26 ммоль) в дихлорметане (250 мл) добавляли триэтиламин (11,85 мл, 85 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Через 15 мин перемешивания при 0°C добавляли NATU (8,49 г, 22,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и затем в течение ночи при комнатной температуре. Смесь промывали 0,1М раствором HCl, 5% раствором NaHCO₃, водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с использованием хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат=1/4 об./об.%) с получением 5 г (S)-бензил 2-((3-хлорпиазин-2-ил)метилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (62,7%).

(с) (S)-Бензил 2-(8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

(S)-Бензил 2-((3-хлорпиазин-2-ил)метилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (20,94 ммоль, 7,85 г) растворяли в ацетонитриле (75 мл), добавляли 1,3-диметил-2-имидазолидинон (62,8 ммоль, 6,9 мл, 7,17 г) и реакционную смесь охлаждали до 0°C перед добавлением POCl₃ (84 ммоль, 7,81 мл, 12,84 г) по каплям, поддерживая при этом температуру около 5°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 60-65°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали осторожно в 25% раствор гидроксида аммония в воде (250 мл)/колотый лед (500 мл) с получением желтой суспензии (pH ~8-9), которую перемешивали в течение 15 мин до тех пор, пока в суспензии больше не оставалось льда. Добавляли этилацетат, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×). Органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 7,5 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат=1/4 об./об.%) с получением 6,6 г (S)-бензил 2-(8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (88%).

(d) (S)-Бензил 2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

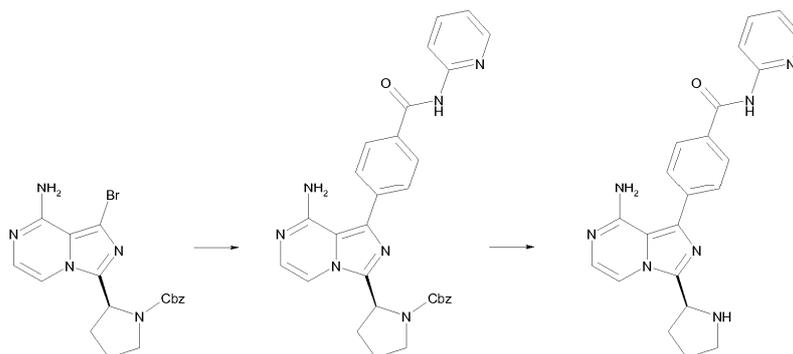
N-Бромсукцинимид (24,69 ммоль, 4,4 г) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-бензил 2-(8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (24,94 ммоль, 8,9 г) в DMF (145 мл). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Смесь выливали (медленно) в перемешиваемую смесь воды (145 мл), этилацетата (145 мл) и насыщенного солевого раствора (145 мл). Смесь затем переносили в делительную воронку и экстрагировали. Водный слой экстрагировали при помощи 2×145 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали при помощи 3×300 мл воды, 300 мл насыщенного солевого раствора, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Продукт очищали с использованием хроматографии на силикагеле (этилацетат/гептан=3/1 об./об.%) с получением

8,95 г (S)-бензил 2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (82,3%).

(е) (S)-Бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

(S)-Бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (20,54 ммоль, 8,95 г) суспендировали в 2-пропанол (113 мл) в сосуде высокого давления. 2-Пропанол (50 мл) охлаждали до -78°C в предварительно взвешенной колбе (с пробкой и магнитным стержнем) и загружали газообразный аммиак (646 ммоль, 11 г) в течение 15 мин. Полученный раствор добавляли к суспензии в сосуде высокого давления. Сосуд закрывали и перемешивали при комнатной температуре и наблюдали небольшое увеличение давления. Затем суспензию нагревали до 110°C , что привело к повышению давления до 4,5 бар (4,589 кг/см²). Чистый раствор перемешивали при 110°C , 4,5 бар в течение ночи. Через 18 ч давление оставалось 4 бар. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток суспендировали в этилацетате и далее промывали водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 7,35 г (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (86%).

Промежуточное соединение 2.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

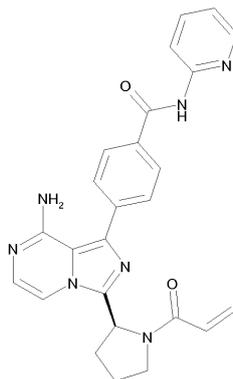
(а) (S)-Бензил 2-(8-амино-1-(4-(пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

(S)-Бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,237 ммоль, 98,5 мг) и 4-(пиридин-2-ил)аминокарбонилбензолбороновую кислоту (0,260 ммоль, 63,0 мг) суспендировали в смеси 2N водного раствора карбоната калия (2,37 ммоль, 1,18 мл) и диоксана (2,96 мл). Азот барботировали через смесь с последующим добавлением 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II)хлорида (0,059 ммоль, 47,8 мг). Реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при 140°C в микроволновой печи. В реакционную смесь добавляли воду с последующей экстракцией этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали. Продукт очищали с использованием силикагеля и смеси дихлорметан/метанол=9/1 об./об.% в качестве элюента с получением 97,1 мг (S)-бензил 2-(8-амино-1-(4-(пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (77%).

(b) (S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

К (S)-бензил 2-(8-амино-1-(4-(пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилату (0,146 ммоль, 78 мг) добавляли раствор 33% бромистоводородная кислота/уксусная кислота (11,26 ммоль, 2 мл) и смесь оставляли при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Водную фазу нейтрализовали с использованием 2N раствора гидроксида натрия и затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением 34 мг (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида (58%).

Пример 1.

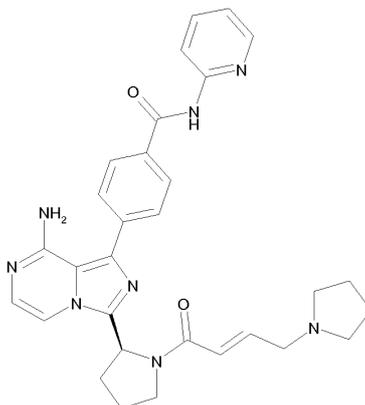


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиадин-2-ил)бенза-амид.

К раствору (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиадин-2-ил)бензамида (0,626 ммоль, 250 мг) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,626 ммоль, 0,087 мл, 63,3 мг) и по каплям добавляли акрилоилхлорид (0,657 ммоль, 0,053 мл, 59,5 мг). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь промывали водой, сушили над сульфатом магния. После упаривания остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением 126 мг (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиадин-2-ил)бензамида (44,4% выход).

Данные: UPLC (C) R_t: 1,50 мин; m/z 454,3 (M+H)⁺.

Пример 2.

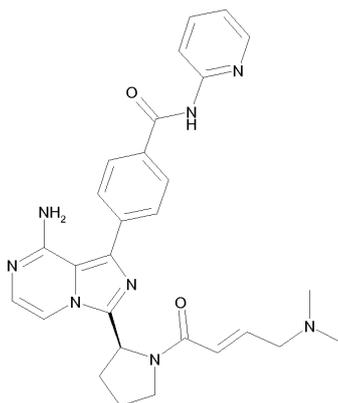


(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиадин-2-ил)бензамида.

К раствору (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиадин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 2b, 19,7 мг, 0,049 ммоль), триэтиламина (20 мг, 0,197 ммоль, 0,027 мл) и гидрохлорида (E)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты (9,45 мг, 0,049 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли HATU (18,75 мг, 0,049 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, собирали и упаривали досуха с получением 7,1 мг (S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиадин-2-ил)бензамида (26,8% выход).

Данные: UPLC (C) R_t: 1,25 мин; m/z 537,4 (M+H)⁺.

Пример 3.



(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиадин-2-ил)бензамида.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в заголовке соединения 2b, и (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (11,8 мг, 46,6%).

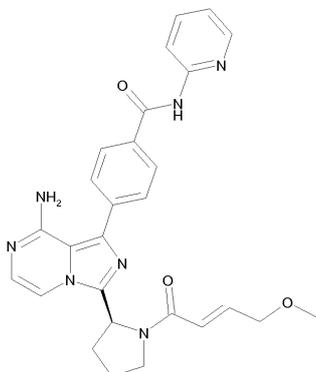
Данные: UPLC (C) R_t: 1,29 мин; m/z 511,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 3. (E)-4-Метоксибут-2-еновая кислота.

Метоксид натрия (30%/метанол, 30,3 ммоль, 5,68 мл) добавляли через стеклянный шприц к перемешиваемому раствору 4-бромкотоновой кислоты (6,06 ммоль, 1 г) в метаноле (60 мл) при комнатной температуре. Светло-желтый раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения реакционной смеси растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой (50 мл) и диэтиловым эфи-

ром (50 мл). Добавляли 2М водный раствор гидрохлорида (3,5 мл) до тех пор, пока рН не достигал ~рН 1. Водный слой отделяли и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 650 мг (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (92%).

Пример 4.

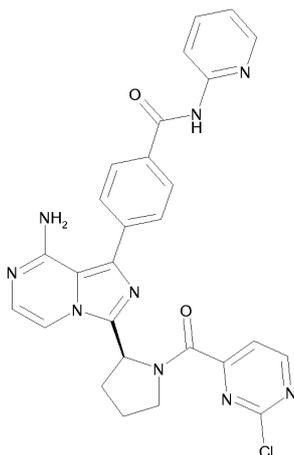


(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 3) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 29,9%).

Данные: UPLC (С) R_t: 1,58 мин; m/z 498,3 (M+H)⁺.

Пример 5.

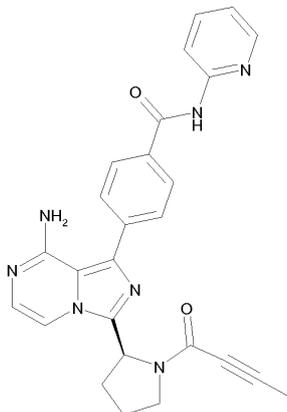


(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (8,3 мг, 40,4%).

Данные: UPLC (С) R_t: 1,64 мин; m/z 540,1 (M+H)⁺.

Пример 6.



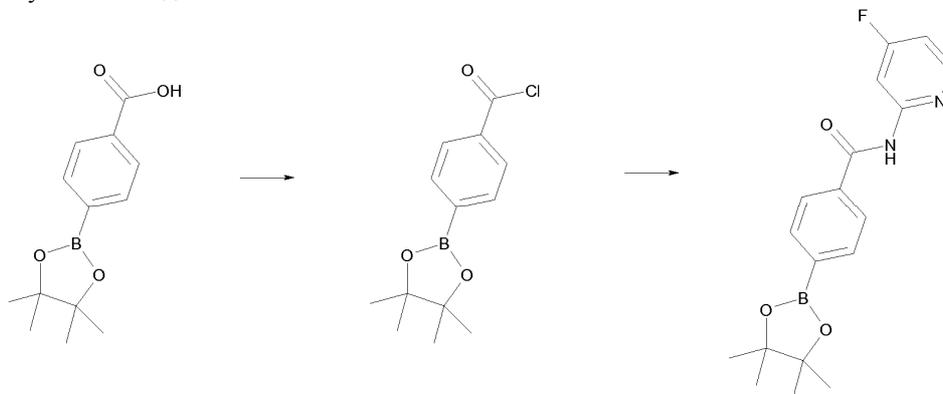
(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-

ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (10,5 мг, 18,0%).

Данные: LCMS (B) R_t : 2,08 мин; m/z 466,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4.



N-(4-фторпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

(a) 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоилхлорид.

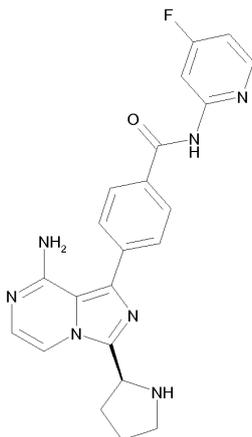
К холодному (0°C) раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (40,3 ммоль, 10,01 г) в дихлорметане (206 мл) добавляли каталитическое количество DMF.

Раствор оксалилхлорида (101 ммоль, 8,66 мл, 12,8 г) добавляли по каплям. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 10,9 г неочищенного 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоилхлорида (101%).

(b) N-(4-фторпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоилхлорида (1,688 ммоль, 450 мг) в ацетонитриле (24,8 мл) добавляли 2-амино-4-фторпиридин (4,22 ммоль, 473 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали до небольшого объема, добавляли 3% водный раствор лимонной кислоты (18 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Объединенный органический слой промывали 3% водным раствором лимонной кислоты, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением 542,2 мг N-(4-фторпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (94%) в виде не совсем белого твердого вещества.

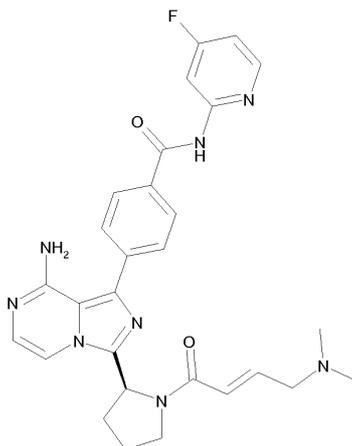
Промежуточное соединение 5.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2b, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и N-(4-фторпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 4b) с получением указанного в заголовке соединения (331 мг, 93%).

Пример 7.

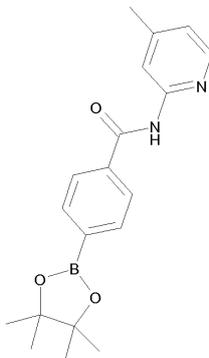


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 5, и (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (33,4 мг, 54,1%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,72 мин; m/z 529,3 (M+H)⁺.

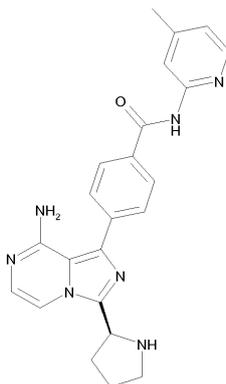
Промежуточное соединение 6.



N-(4-Метилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

К перемешиваемому раствору 4-метилпиридин-2-амина (7,86 ммоль, 850 мг) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 1M LiHMDS в ТГФ (8,0 ммоль, 8 мл). Когда реакционная смесь становилась темно-зеленой, добавляли по каплям раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоилхлорида (9,6 ммоль, 2,56 г) в дихлорметане (55 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем концентрировали. Добавляли 3% водный раствор лимонной кислоты (18 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Объединенный органический слой промывали 3% водным раствором лимонной кислоты, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в ТГФ (15 мл) и добавляли 6M NaOH раствор (15 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли этилацетат и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH=98/2 до DCM/MeOH=95/5) с получением 1,1 г N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (40,7%).

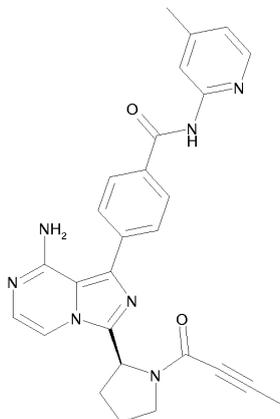
Промежуточное соединение 7.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 6) с получением указанного в заголовке соединения (125,5 мг, 82%).

Пример 8.

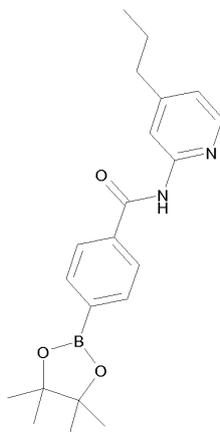


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 7) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (6,3 мг, 27,2%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,56 мин; m/z 480,3 (M+H)⁺.

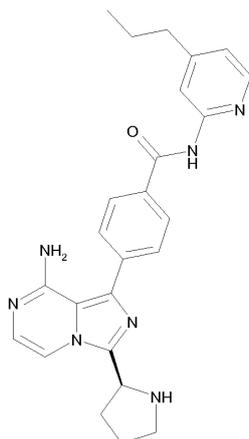
Промежуточное соединение 8.



N-(4-Пропилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 6, исходя из 4-пропилпиридин-2-амина с получением указанного в заголовке соединения (371,5 мг, 54,1%).

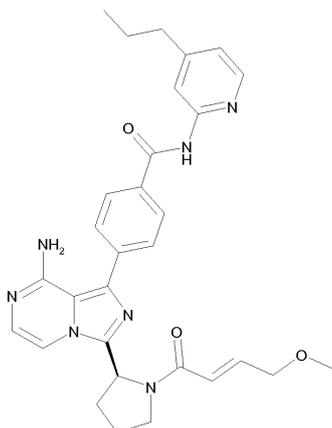
Промежуточное соединение 9.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и N-(4-пропилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 8) с получением указанного в заголовке соединения (147,8 мг, 93%).

Пример 9.

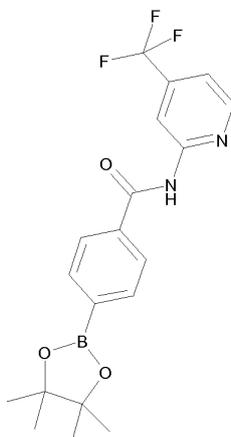


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 9) и (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 3) с получением указанного в заголовке соединения (30,9 мг, 65,7%).

Данные: UPLC (C) R_t : 2,73 мин; m/z 566,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 10.

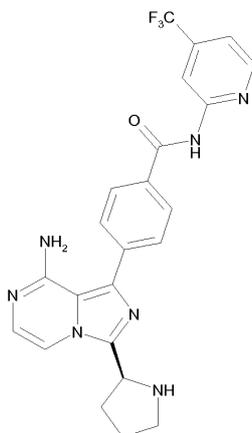


4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 6,

исходя из 4-(трифторметил)пиридин-2-амин, с получением указанного в заголовке соединения (657,2 мг, 89%).

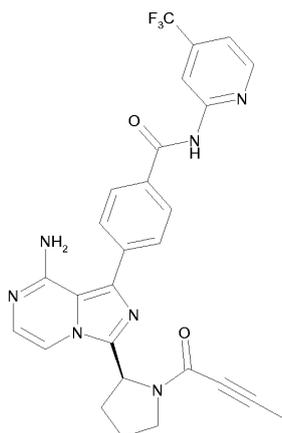
Промежуточное соединение 11.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 10) с получением указанного в заголовке соединения (163 мг, 87%).

Пример 10.

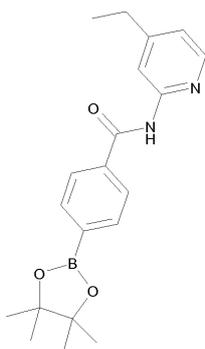


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 11) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (7,1 мг, 31,1%).

Данные: UPLC (C) R_t : 2,63 мин; m/z 534,2 (M+H)⁺.

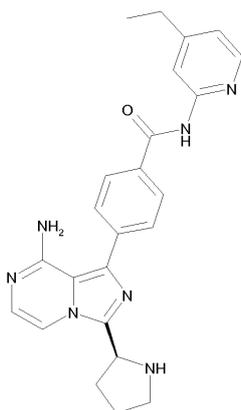
Промежуточное соединение 12.



N-(4-Этилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

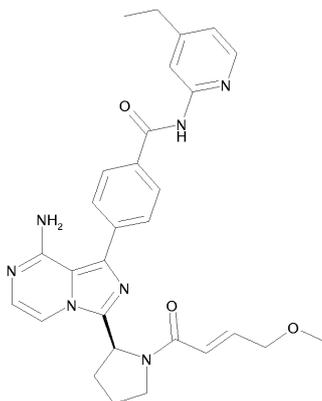
Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 4,

исходя из 4-этилпиридин-2-амина, с получением указанного в заголовке соединения (334,5 мг, 50,6%).
Промежуточное соединение 13.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид.
Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и N-(4-этилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 12) с получением указанного в заголовке соединения (133,8 мг, 89%).

Пример 11.

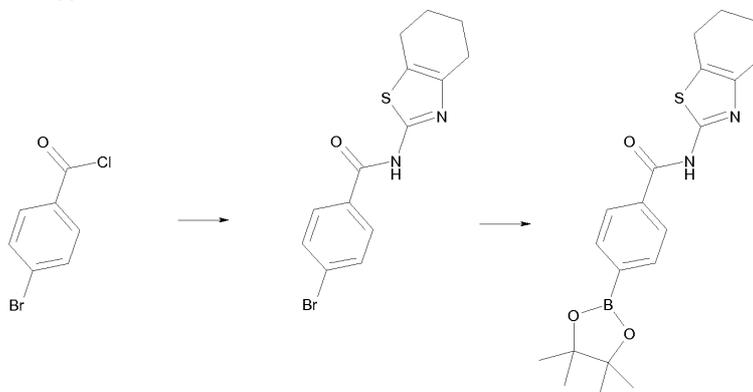


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 13) и (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 3) с получением указанного в заголовке соединения (10,6 мг, 28,8%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,60 мин; m/z 526,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 14.



N-(4,5,6,7-Тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

(а) 4-Бром-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид.

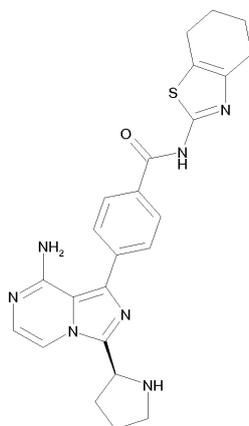
4-Бромбензоилхлорид (1,5 г, 6,83 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (1,054 г, 6,83

ммоль) растворяли в пиридине (15 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Образовавшееся твердое вещество фильтровали, промывали водой. Твердые вещества дважды совместно упаривали с толуолом с получением 1,8 г 4-бром-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамида (78%) в виде желтого твердого вещества.

(b) N-(4,5,6,7-Тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

К раствору 4-бром-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамида (1,8 г, 5,34 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли бис(пинаконато)дибор (1,762 г, 6,94 ммоль) и ацетат калия (1,048 г, 10,68 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом. Затем добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорид (0,218 г, 0,267 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления воды экстрагировали три раза при помощи EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат от 3/7 до 7/3 об./об.%) с получением 600 мг N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (29,3%).

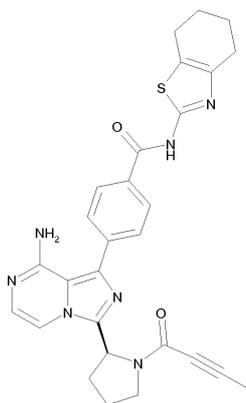
Промежуточное соединение 15.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 14b) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 60%).

Пример 12.



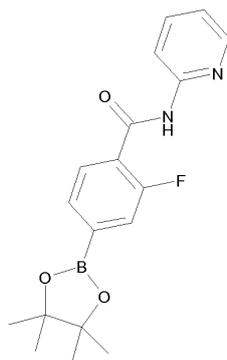
(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 15) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 19,2%).

Данные: UPLC (C) R_t : 2,41 мин; m/z 526,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 16.

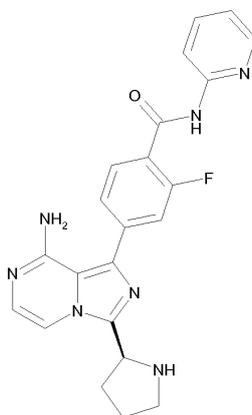
034558



2-Фтор-N-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из 4-бром-2-фторбензойной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения (2,54 г, 76%).

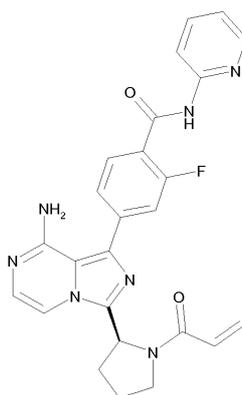
Промежуточное соединение 17.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и 2-фтор-N-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 16) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 16%).

Пример 13.



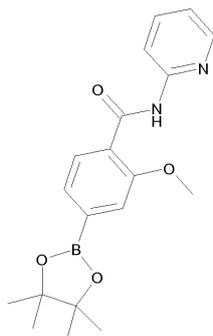
(S)-4-(3-(1-Акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 17) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 38,4%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,67 мин; m/z 472,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 18.

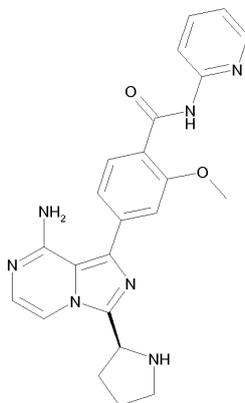
034558



2-Метокси-N-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из 4-бром-2-метоксибензойной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 90%).

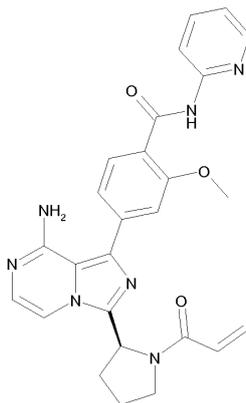
Промежуточное соединение 19.



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и 2-метокси-N-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 18) с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, 56,6%).

Пример 14.



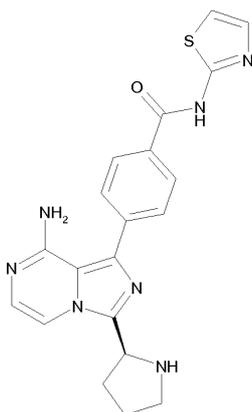
(S)-4-(3-(1-Акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 19) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 35,5%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,74 мин; m/z 484,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 20.

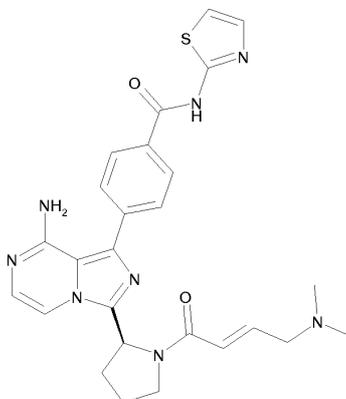
034558



(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 2, из (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1e) и коммерчески доступного N-2-тиазолил 4-борбензамида с получением указанного в заголовке соединения (229 мг, 73,1%).

Пример 15.

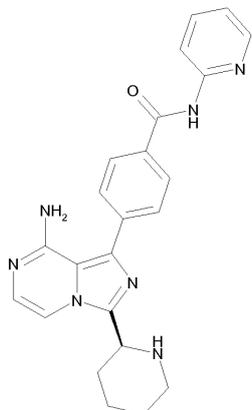


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 20) и (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (18,9 мг, 29,7%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,38 мин; m/z 517,3 (M+H)⁺.

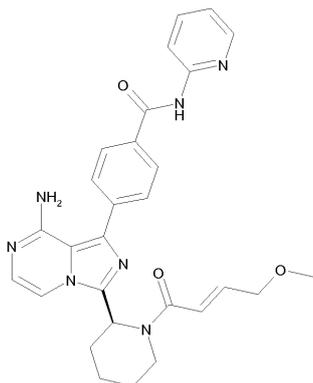
Промежуточное соединение 21.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил) пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с коммерчески доступной 4-(пиридин-2-ил-аминокарбонил)бензолбороновой кислотой, аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, давала указанное в заголовке соединение (491 мг, 91%).

Пример 16.

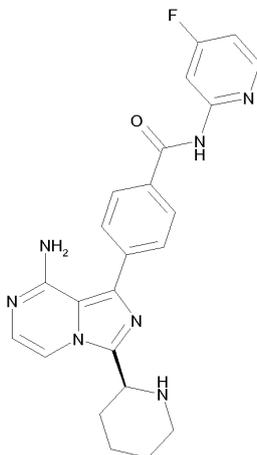


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензида (промежуточное соединение 21) и (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 3) с получением указанного в заголовке соединения (21,1 мг, 54,3%).

Данные: LCMS (B) R_t : 2,22 мин; m/z 512,3 (M+H)⁺.

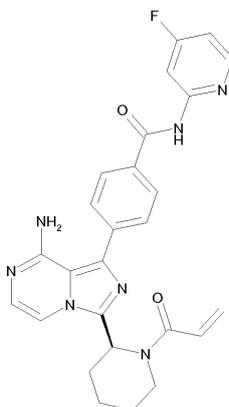
Промежуточное соединение 22.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил) пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с N-(4-фторпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 4), аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, давала указанное в заголовке соединение (160 мг, 71,8%).

Пример 17.



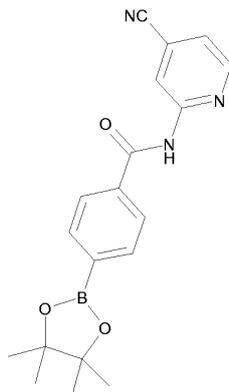
(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-

(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиперидин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 22) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 42,7%).

Данные: UPLC(C) R_t: 2,29 мин; m/z 486,3 (M+H)⁺.

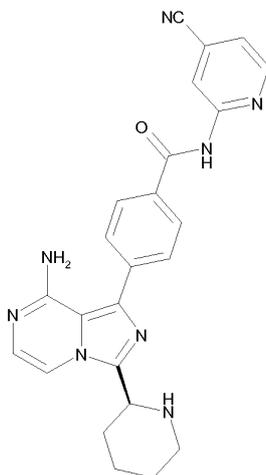
Промежуточное соединение 23.



N-(4-Циано-2-пиридин-5-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 4, исходя из 2-аминоизоникотинитрила, с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 99%).

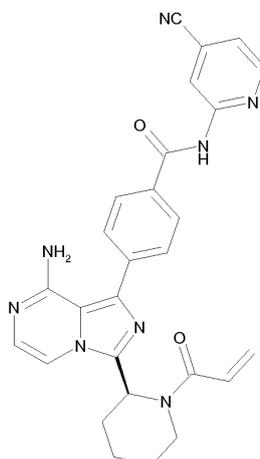
Промежуточное соединение 24.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-циано-2-пиридин-5-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с N-(4-циано-2-пиридин-5-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 23), аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, давала указанное в заголовке соединение (82 мг, 35,7%).

Пример 18.



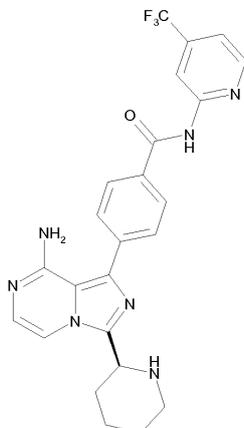
(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-циано-2-пиридин-5-ил)бензамид.

ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 24) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг, 10,4%).

Данные: UPLC (C) R_t : 2,31 мин.

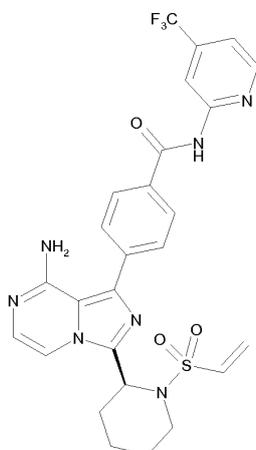
Промежуточное соединение 25.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 10), аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, давала указанное в заголовке соединение (144 мг, 59,1%).

Пример 19.



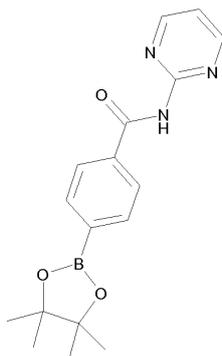
(S)-4-(8-Амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 25) и этенсульфонилхлорида, полученного в соответствии с процедурой, описанной King et al. в Can. J. Chem. 66 (1988) pp. 1109-1116, с получением указанного в заголовке соединения (6,1 мг, 20,5%).

Данные: UPLC (B) R_t : 1,24 мин; m/z 572,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 26.

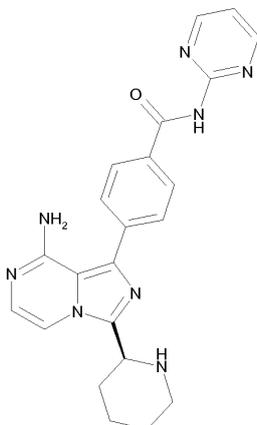
034558



N-(Пиримидин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из 2-аминопиримидина, с получением указанного в заголовке соединения (855 мг, 42,6%).

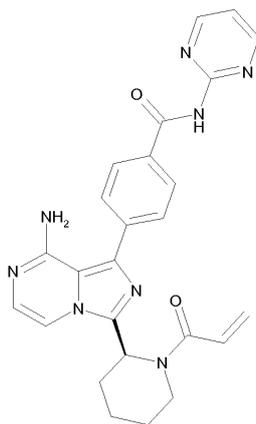
Промежуточное соединение 27.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с N-(пиримидин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 26), аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, дала указанное в заголовке соединение (100,8 мг, 95,4%).

Пример 20.



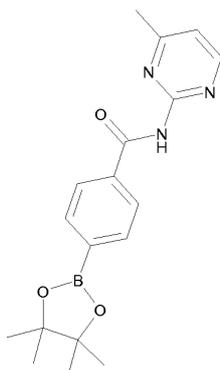
(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 27) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (5,9 мг, 26,2%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,70 мин; m/z 469,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28.

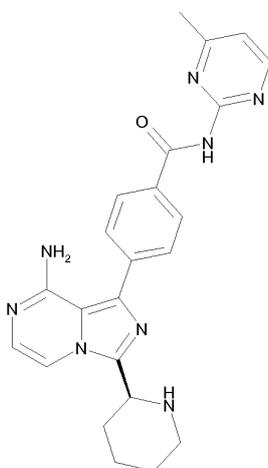
034558



N-(4-Метилпиримидин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из 2-амино-4-метилпиримидина, с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 60,6%).

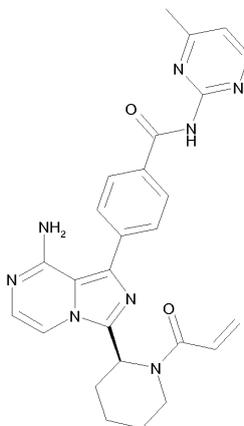
Промежуточное соединение 29.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил) пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с N-(4-метилпиримидин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 28), аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, давала указанное в заголовке соединение (83 мг, 50,4%).

Пример 21.

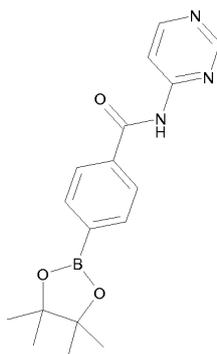


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 29) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (4,5 мг, 27,4%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,79 мин; m/z 483,3 (M+H)⁺.

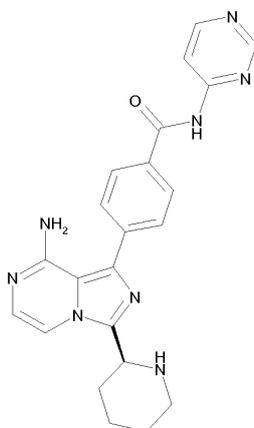
Промежуточное соединение 30.



N-(Пиримидин-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из 4-аминопиримидина, с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 59,4%).

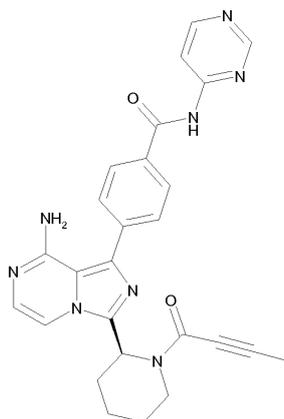
Промежуточное соединение 31.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с N-(пиримидин-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 30), аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, дала указанное в заголовке соединение (66 мг, 42,8%).

Пример 22.



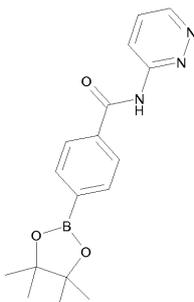
(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамида (промежуточное соединение 31) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (10,3 мг, 26,9%).

Данные: UPLC (C) R_f : 1,91 мин; m/z 481,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 32.

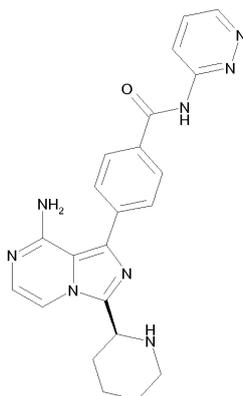
034558



N-(Пиридазин-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из 3-аминопиридазина, с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 71,3%).

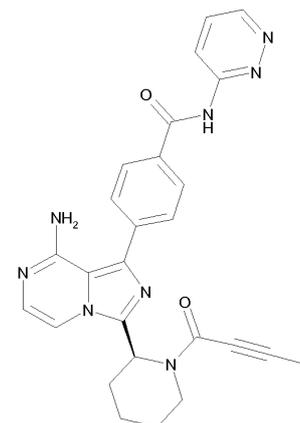
Промежуточное соединение 33.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с N-(пиридазин-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 32) и реакция удаления защиты, аналогичные описанным для промежуточного соединения 2, давали указанное в заголовке соединение (258 мг, 85%).

Пример 23.



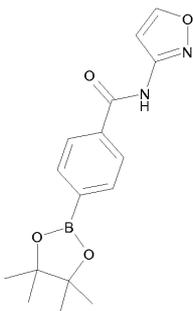
(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензида (промежуточное соединение 33) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 31,8%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,92 мин; m/z 481,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 34.

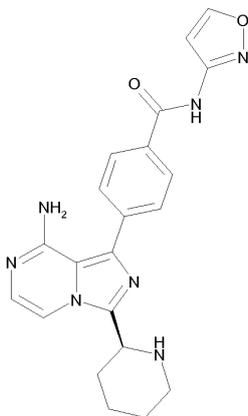
034558



N-(Изоксазол-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из 3-аминоизоксазола, с получением указанного в заголовке соединения (1,64 г, 95%).

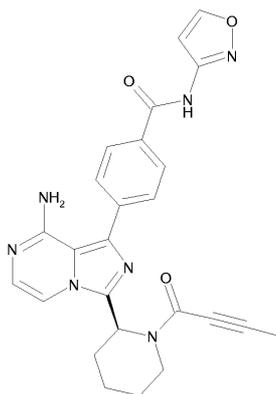
Промежуточное соединение 35.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(изоксазол-3-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил) пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с N-(изоксазол-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 34) и реакция удаления защиты, аналогичные описанным для промежуточного соединения 2, давали указанное в заголовке соединение (72 мг, 129%).

Пример 24.



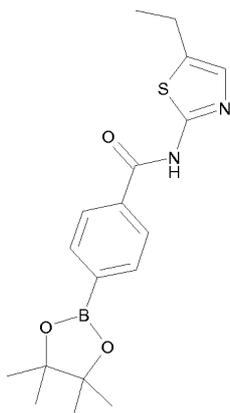
(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(изоксазол-3-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(изоксазол-3-ил)бензамида (промежуточное соединение 35) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 6,6%).

Данные: UPLC (C) R_t : 2,23 мин; m/z 470,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 36.

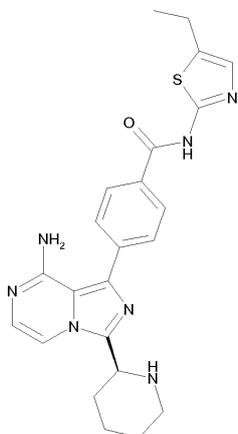
034558



N-(5-Этилтиазол-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 4, исходя из 5-этилтиазол-2-амина, с получением указанного в заголовке соединения (191 мг, 34,2%).

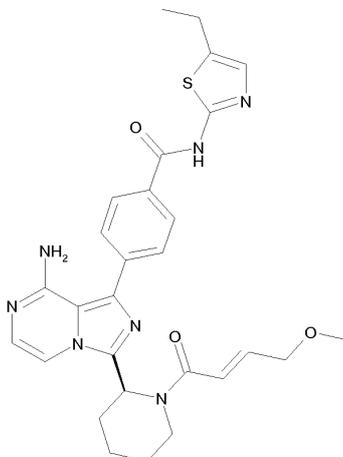
Промежуточное соединение 37.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с N-(5-этилтиазол-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 36) и реакция удаления защиты, аналогичные описанным для промежуточного соединения 2, давали указанное в заголовке соединение (146 мг, 52,4%).

Пример 25.



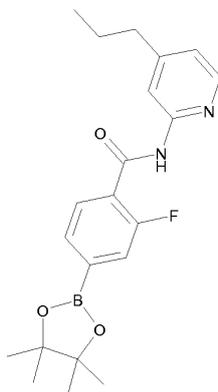
(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 37) и (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 3) с получением указанного

в заголовке соединения (11,7 мг, 47,6%).

Данные: UPLC(C) R_t: 2,59 мин; m/z 546,3 (M+H)⁺.

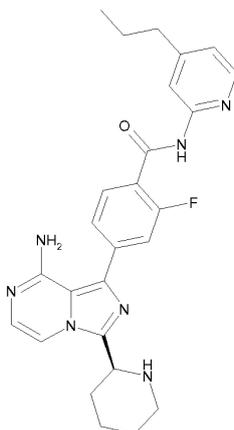
Промежуточное соединение 38.



2-Фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 4, исходя из коммерчески доступной 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты и 4-пропилпиридин-2-иламина с получением указанного в заголовке соединения (830 мг, 63,3%).

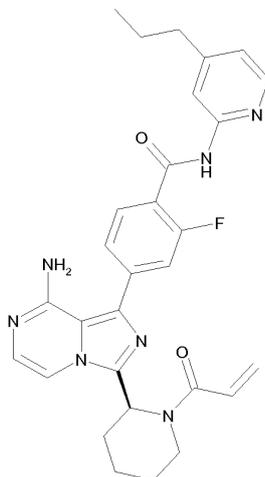
Промежуточное соединение 39.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с 2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 38) и реакция удаления защиты, аналогичные описанным для промежуточного соединения 2, давали указанное в заголовке соединение (75,4 мг, 62%).

Пример 26.

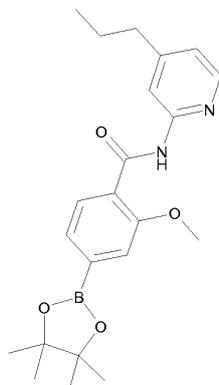


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропил-пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 39) и акриловой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (5,9 мг, 28,9%).

Данные: UPLC (C) R_t : 2,41 мин; m/z 528,4 (M+H)⁺.

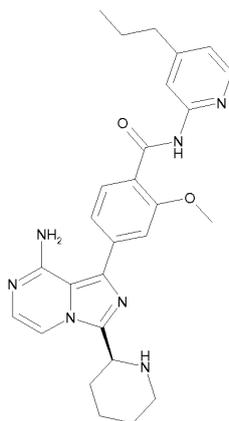
Промежуточное соединение 40.



2-Метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из коммерчески доступной 4-бром-2-метоксибензойной кислоты и 4-пропилпиридин-2-иламина с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 15,1%).

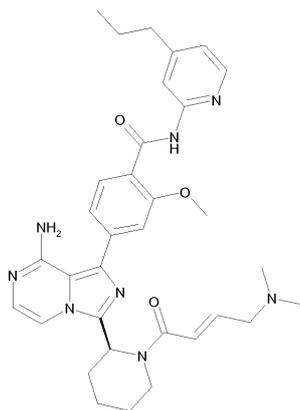
Промежуточное соединение 41.



(S)-4-(8-Амино-3-(пиперидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимдазо[1,5-а]пирозин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с 2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 40) и реакция удаления защиты, аналогичные описанным для промежуточного соединения 2, давали указанное в заголовке соединение (74,5 мг, 75%).

Пример 27.

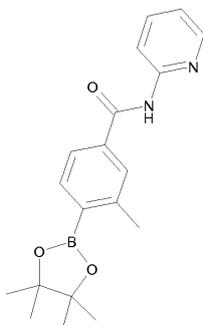


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиперидин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиперидин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 41) и (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (13,1 мг, 38,4%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,86 мин; m/z 597,4 (M+H)⁺.

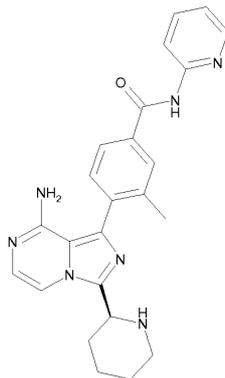
Промежуточное соединение 42.



3-Метил-N-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 14, исходя из коммерчески доступной 4-бром-3-метилбензойной кислоты и 2-аминопиридина, с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 71,3%).

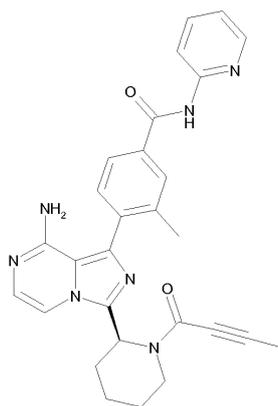
Промежуточное соединение 43.



4-(8-Амино-3-((S)-пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-1-(бензилоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с получением (S)-бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с 3-метил-N-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 42) и реакция удаления защиты, аналогичные описанным для промежуточного соединения 2, давали указанное в заголовке соединение (150 мг, 71,7%).

Пример 28.

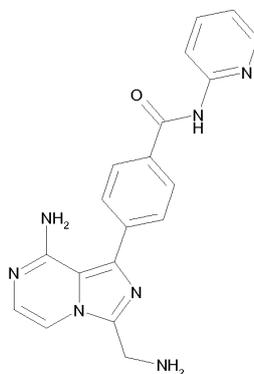


4-(8-Амино-3-((S)-1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из 4-(8-амино-3-((S)-пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 43) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (13,7 мг, 59,1%).

Данные: UPLC (C) R_t : 2,28 мин; m/z 494,3 (M+H)⁺.

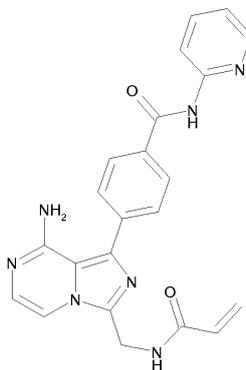
Промежуточное соединение 44.



4-(8-Амино-3-(аминометил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из Z-Gly-OH с получением бензил (8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)метилкарбамата. Следующая далее реакция с коммерчески доступной 4-(пиридин-2-ил-аминокарбонил)бензолбороновой кислотой, аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, давала указанное в заголовке соединение (261 мг, 81%).

Пример 29.

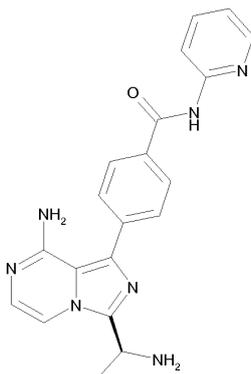


4-(3-(Акриламидометил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из 4-(8-амино-3-(аминометил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 44) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (1,7 мг, 4%).

Данные: UPLC(C) R_t : 1,22 мин; m/z 414,2 (M+H)⁺.

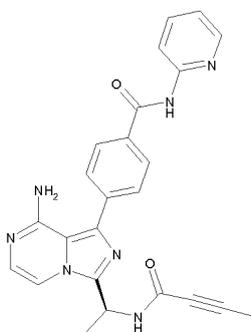
Промежуточное соединение 45.



(S)-4-(8-Амино-3-(1-аминоэтил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из Z-A1a-OH с получением бензил (S)-бензил 1-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этилкарбамата. Следующая далее реакция с коммерчески доступной 4-(пиридин-2-ил-аминокарбонил)бензолбороновой кислотой и реакция удаления защиты при помощи 33% HBr/HOAc, аналогичные описанным для промежуточного соединения 2, давали указанное в заголовке соединение (133,6 мг, 80%).

Пример 30.

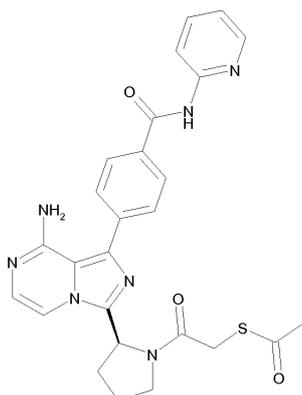


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-инамидоэтил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(1-аминоэтил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 45) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг, 26,9%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,38 мин; m/z 440,3 (M+H)⁺.

Пример 31.

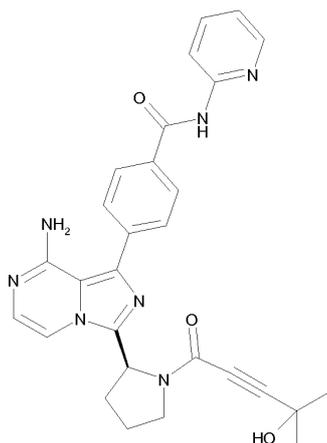


(S)-S-2-(2-(8-Амино-1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтилэтантоат.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-(ацетилтио)ацетата с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг, 31,8%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,51 мин; m/z 516,3 (M+H)⁺.

Пример 32.

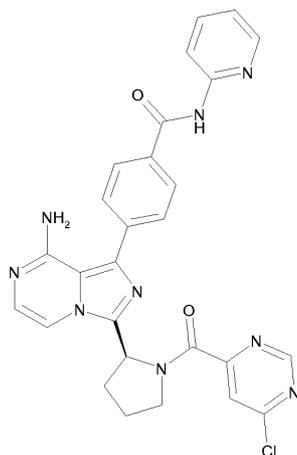


(S)-4-(8-Амино-3-(1-(4-гидрокси-4-метилпент-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и 4-гидрокси-4-метилпент-2-иновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, 25,1%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,53 мин; m/z 510,3 (M+H)⁺.

Пример 33.

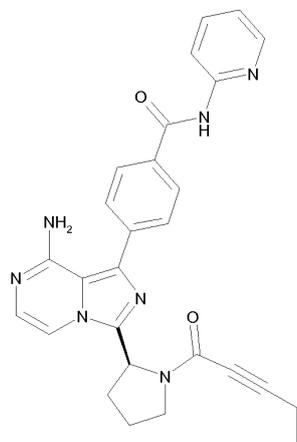


(S)-4-(8-Амино-3-(1-(6-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и 6-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (2,5 мг, 6,2%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,64 мин; m/z 540,3 (M+H)⁺.

Пример 34.



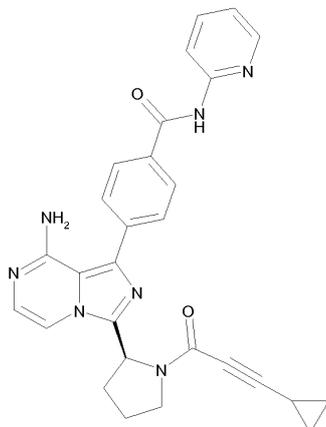
(S)-4-(8-Амино-3-(1-пент-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описан-

ного в промежуточном соединении 2b, и пент-2-иновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (7,4 мг, 24,7%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,73 мин; m/z 480,3 (M+H)⁺.

Пример 35.

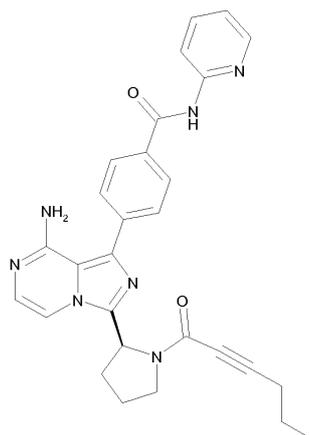


(S)-4-(8-Амино-3-(1-(3-циклопропилпропиолоил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и 3-циклопропилпропиоловой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 26%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,73 мин; m/z 492,3 (M+H)⁺.

Пример 36.

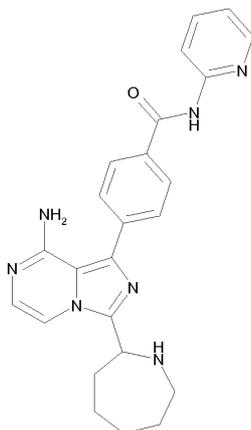


(S)-4-(8-Амино-3-(1-гекс-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и гекс-2-иновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (8,1 мг, 26,2%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,94 мин; m/z 494,3 (M+H)⁺.

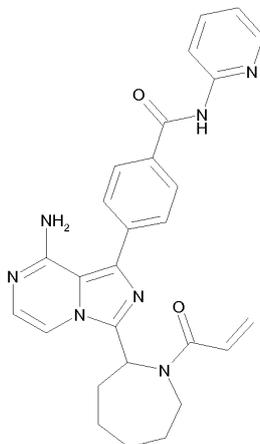
Промежуточное соединение 46



4-(8-Амино-3-(азепан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из 1-(бензилоксикарбонил)азепан-2-карбоновой кислоты с получением бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)азепан-1-карбоксилата. Следующая далее реакция с коммерчески доступной 4-(пиридин-2-ил-аминокарбонил)бензолбороновой кислотой, аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, давала указанное в заголовке соединение (436 мг, количественный выход, неочищенное).

Пример 37.

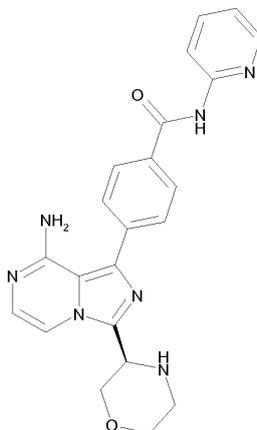


4-(3-(1-Акрилоилазепан-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из 4-(8-амино-3-(азепан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 46) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 32,6%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,88 мин; m/z 482,3 (M+H)⁺.

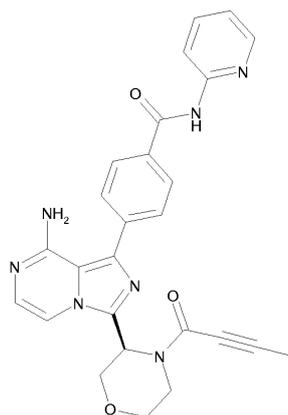
Промежуточное соединение 47.



(R)-4-(8-Амино-3-(морфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-4-(бензилоксикарбонил)морфолин-3-карбоновой кислоты, с получением (R)-бензил 3-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил) морфолин-4-карбоксилата. Следующая далее реакция с коммерчески доступной 4-(пиридин-2-ил-аминокарбонил)бензолбороновой кислотой и последующая реакция удаления защиты с использованием TFA при 60°C, аналогичные описанным для промежуточного соединения 2, давали указанное в заголовке соединение (62 мг, 69,5%).

Пример 38.

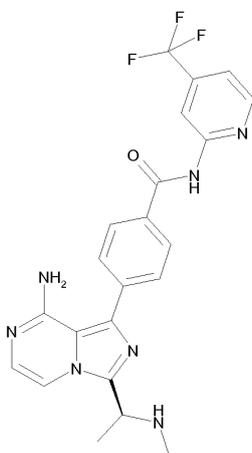


(R)-4-(8-Амино-3-(4-бут-2-иноилморфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (R)-4-(8-амино-3-(морфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 47) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (4,9 мг, 14,1%).

Данные: UPLC (C) R_t : 1,38 мин; m/z 482,3 (M+H)⁺.

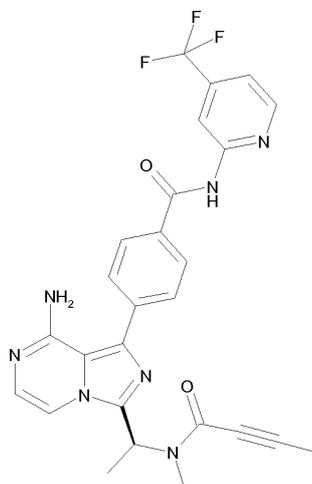
Промежуточное соединение 48.



(S)-4-(8-Амино-3-(1-(метиламино)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид.

Это промежуточное соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 1, из (S)-2-((бензилоксикарбонил)(метил)амино)пропановой кислоты с получением (S)-бензил 1-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)этил(метил)карбамата. Следующая далее реакция с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамидом (промежуточное соединение 10), аналогичная описанной для промежуточного соединения 2, давала указанное в заголовке соединение (71 мг, 64,7%).

Пример 39.



(S)-4-(8-Амино-3-(1-(N-метилбут-2-инамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифтор-

метил) пиридин-2-ил)бензамид.

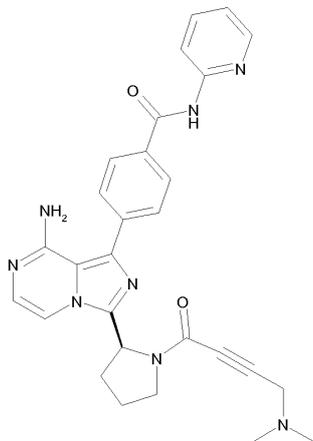
Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(1-(метиламино)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 48) и 2-бутиновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (11,5 мг, 33,4%).

Данные: UPLC (C) R_t : 2,54 мин; m/z 522,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 49.

4-(Диметиламино)бут-2-иновую кислоту $n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5M, 24,06 ммоль, 9,62 мл) медленно добавляли к раствору N,N-диметилпроп-2-ин-1-амина (24,06 ммоль, 2,59 мл, 2 г) в безводном ТГФ (10 мл) при -78°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C , затем одной порцией добавляли измельченный CO_2 (241 ммоль, 10,59 г) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Полученный раствор вливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали в вакууме с получением неочищенной аминокислоты. Эту кислоту растворяли в метаноле и нерастворимые соли удаляли путем фильтрации. Фильтрат упаривали с получением 3,25 г 4-(диметиламино)бут-2-иновой кислоты (106%).

Пример 40.



(S)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

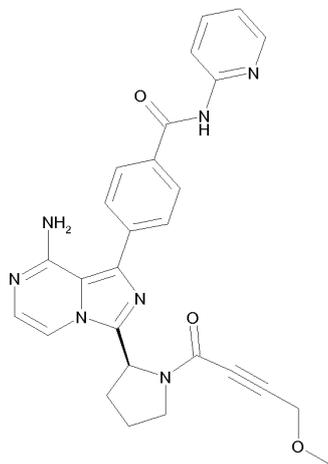
Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и 4-(диметиламино)бут-2-иновой кислоты (промежуточное соединение 49) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 12%).

Данные: UPLC (C) R_t : 0,97 мин; m/z 509,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 50. 4-Метоксибут-2-иновая кислота.

$n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5M, 28,5 ммоль, 11,41 мл) медленно добавляли к раствору 3-метоксипроп-1-ина (28,5 ммоль, 2,41 мл, 2 г) в сухом ТГФ (10 мл) при -78°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C , затем одной порцией добавляли измельченный CO_2 (285 ммоль, 12,56 г) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Полученный раствор вливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали в вакууме с получением неочищенной аминокислоты. Эту кислоту растворяли в метаноле и нерастворимые соли удаляли путем фильтрации. Фильтрат упаривали с получением 3,35 г 4-метоксибут-2-иновой кислоты (103%).

Пример 41.



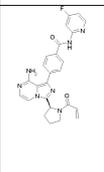
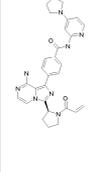
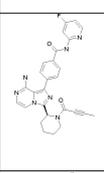
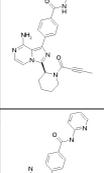
(S)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

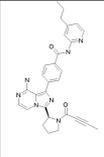
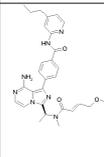
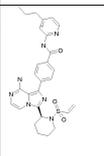
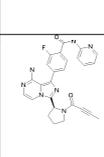
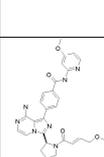
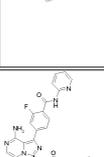
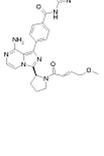
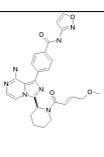
(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и 4-метоксибут-2-иновой кислоты (промежуточное соединение 50) с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, 24,7%).

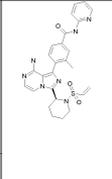
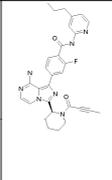
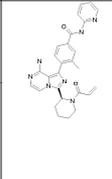
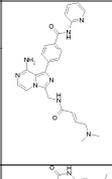
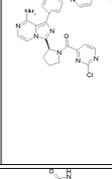
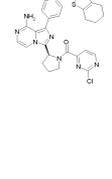
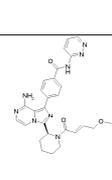
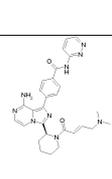
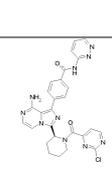
Данные: UPLC (C) R_t : 1,44 мин; m/z 496,2 (M+H)⁺.

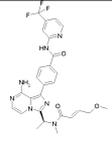
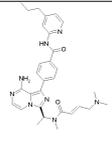
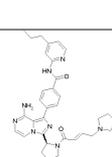
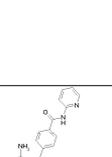
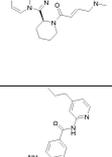
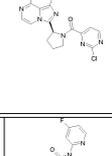
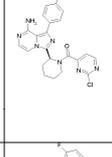
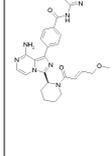
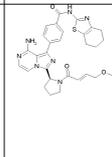
Следующие примеры синтезировали, следуя способам, описанным для примеров 1-41.

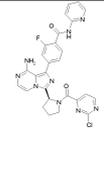
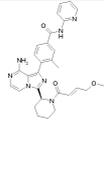
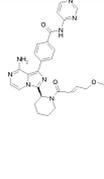
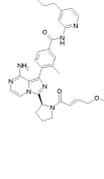
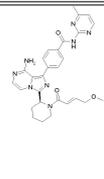
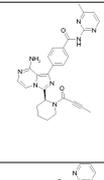
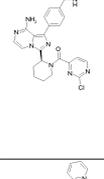
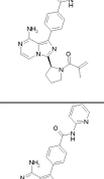
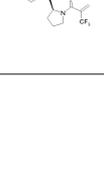
Пример	Структура	Название	(M+H) ⁺ m/z	UPLC (C) R_t
42		(S)-4-(3-(1-(4-фторпиридин-2-ил)-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	472,3	2,25 мин
43		(S)-4-(3-(1-(пирролидин-2-ил)-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид	523,3	1,72 мин
44		(S)-4-(8-амино-3-(1-(бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	489,3	2,47 мин
45		(S)-4-(8-амино-3-(1-(бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	480,3	2,26 мин LCMS (B)
46		(S)-4-(3-(1-(пиридин-2-ил)-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	468,3	2,49 мин

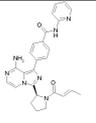
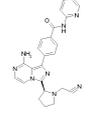
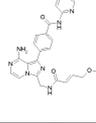
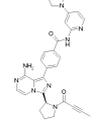
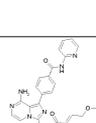
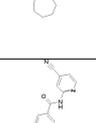
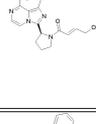
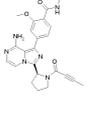
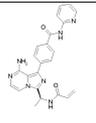
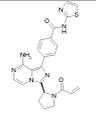
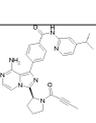
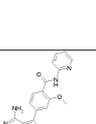
47		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	508,3	2,00 мин
48		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	528,3	1,89 мин
49		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	546,3	2,15 мин
50		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамид	484,3	1,84 мин
51		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	528,4	1,60 мин
52		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	516,3	1,79 мин
53		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	516,3	2,31 мин
54		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(изоксазол-3-ил)бензамид	502,3	2,01 мин
55		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид	513,3	1,79 мин

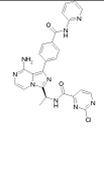
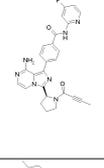
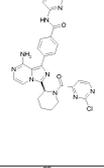
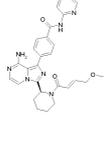
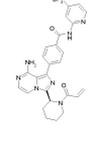
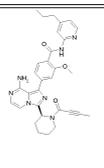
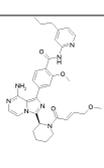
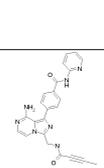
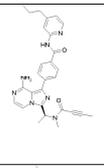
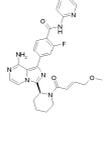
56		4-(8-амино-3-((<i>S</i>)-1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид	568,3	2,23 мин
57		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	512,4	1,67 мин
58		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид	540,3	1,74 мин
59		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	525,4	1,11 мин
60		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид	472,0	2,24 мин
61		(<i>S</i>)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	510,3	2,11 мин
62		(<i>S</i>)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	522,0	2,37 мин
63		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	548,3	1,09 мин UPLC (B)
64		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	522,3	2,29 мин
65		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид	553,3	1,31 мин

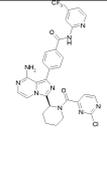
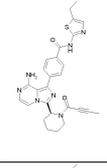
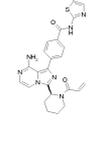
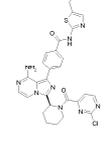
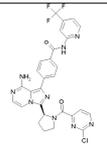
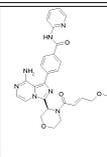
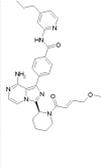
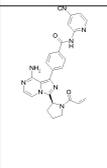
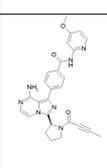
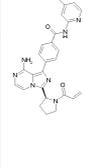
66		4-(8-амино-3-((S)-1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид	518,3	2,20 мин
67		(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	540,3	2,56 мин
68		4-(3-((S)-1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид	482,2	1,98 мин
69		(E)-4-(8-амино-3-((4-(диметиламино)бут-2-енамидо)метил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	471,2	1,16 мин
70		(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид	582,2	1,89 мин
71		(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид	600,2	2,49 мин
72		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид	513,3	1,84 мин
73		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид	526,4	1,26 мин
74		(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид	555,3	1,96 мин

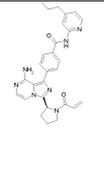
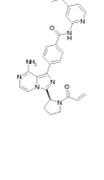
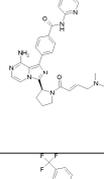
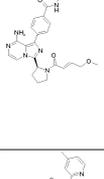
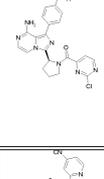
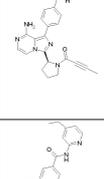
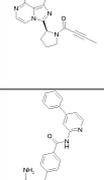
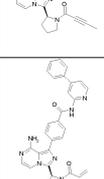
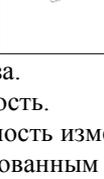
75		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-(метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	554,2	2,47 мин
76		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	541,3	1,41 мин
77		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	579,3	1,64 мин
78		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	525,3	2,10 мин LCMS (B)
79		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	582,3	1,95 мин
80		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	572,3	2,45 мин
81		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	530,3	2,38 мин
82		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид	558,3	2,33 мин
83		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид	570,3	2,01 мин

84		(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамид	558,2	1,95 мин
85		4-(8-амино-3-((S)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид	526,3	2,12 мин
86		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамид	513,3	1,83 мин
87		4-(8-амино-3-((S)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(4-пропилпиперидин-2-ил)бензамид	554,4	1,86 мин
88		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид	527,3	1,88 мин
89		(S)-4-(8-амино-3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид	495,3	1,97 мин
90		(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид	555,3	1,91 мин
91		(S)-4-(8-амино-3-(1-(метакрилоил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	468,4	1,61 мин
92		(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-(трифторметил)акрилоил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	522,3	1,99 мин

93		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-еноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил) бензамид	468,4	1,59 мин
94		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-цианометил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил) бензамид	439,3	1,55 мин
95		(<i>E</i>)-4-(8-амино-3-((4-метоксибут-2-енамидо)метил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил) бензамид	458,2	1,35 мин
96		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил) бензамид	535,3	2,27 мин LCMS (B)
97		(<i>E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)азепан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил) бензамид	526,3	1,97 мин
98		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил) бензамид	523,3	2,12 мин
99		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил) бензамид	496,3	1,87 мин
100		(<i>S</i>)-4-(3-(1-акриламидоэтил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил) бензамид	428,3	1,15 мин
101		(<i>S</i>)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил) бензамид	460,2	2,03 мин
102		(<i>S</i>)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил) бензамид	507,8	1,82 мин
103		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил) бензамид	528,3	1,84 мин
104		(<i>S,E</i>)-4-(8-амино-3-(1-циннамоилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил) бензамид	530,4	2,09 мин

105		(S)-N-(1-(8-амино-1-(4-(пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-2-хлорпиримидин-4-карбоксамид	514,3	1,56 мин
106		(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	484,2	2,38 мин
107		(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	596,3	2,19 мин
108		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	580,3	1,03 мин UPLC (B)
109		(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	536,3	1,02 мин UPLC (B)
110		(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	552,4	2,57 мин
111		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	584,4	2,49 мин
112		4-(8-амино-3-(бут-2-инамидометил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	426,2	1,35 мин
113		(S)-4-(8-амино-3-(1-(N-метилбут-2-инамидо)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	496,3	1,94 мин
114		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	572,4	2,48 мин

115		(S)-4-(8-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	622,2	1,15 мин UPLC (B)
116		(S)-4-(8-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	514,3	2,68 мин
117		(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	502,3	2,53 мин
118		(S)-4-(8-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	588,3	2,71 мин
119		(S)-4-(8-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	608,2	2,68 мин
120		(R,E)-4-(8-(8-амино-3-(4-(4-метоксипирролин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	514,3	1,34 мин
121		(S,E)-4-(8-(8-амино-3-(1-(4-метоксипирролин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	554,4	2,07 мин
122		(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид	479,0	1,86 мин
123		(S)-4-(8-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	496,3	1,50 мин
124		(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	468,1	1,37 мин

125		(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил) бензамид	496,1	1,76 мин
126		(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил) бензамид	482,1	1,53 мин
127		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил) бензамид	511,0	1,29 мин
128		(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил) бензамид	566,3	2,73 мин
129		(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил) бензамид	554,2	1,38 мин
130		(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил) бензамид	491,2	2,20 мин
131		(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил) бензамид	494,3	1,65 мин
132		(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил) бензамид	542,3	2,57 мин
133		(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил) бензамид	530,3	2,38 мин

Пример 134. Методы анализа.

Vtk ферментативная активность.

Vtk ферментативную активность измеряли с использованием ИМАР (поляризация флуоресценции на основании средства с иммобилизованным металлическим ионом) анализа, описанного ниже.

Vtk фермент (His-Vtk (Millipore catalog # 14-552) разбавляли до 0,4 Ед./мл в KR-буфере (10 мМ Tris-HCl, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN₃, 1 мМ DTT, 2 мМ MnCl₂, pH 7,2).

Серийные разведения log₁₀ от 2 мМ до 63,2 нМ испытываемых соединений осуществляли в 100% DMSO. Разведения в DMSO затем разбавляли 50-кратно в KR-буфере. Конечная концентрация соединения в анализе находилась в пределах от 10 мкМ до 0,316 нМ.

5 мкл/лунка испытываемого соединения в KR-буфере (конечная концентрация DMSO в анализе со-

ставляла 1%) смешивали с 5 мкл/лунка 0,4 Ед./мл Vtk фермента (конечная концентрация в анализе составляла 0,1 Ед./мл). Испытываемые соединения и Vtk фермент предварительно инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре, затем добавляли 5 мкл/лунка 200 нМ флуоресцин-меченного пептидного субстрата (Vtk/Линтид субстрат, например, #R7188/#R7233, Molecular Devices) в KR-буфере. Конечная концентрация пептида в анализе составляла 50 нМ. Киназный анализ начинали путем добавления 5 мкл/лунка 20 мкМ АТФ в KR-буфере (конечная концентрация АТФ составляла 5 мкМ АТФ, Km АТФ в Vtk IMAP анализе). После инкубации в течение 2 ч при комнатной температуре ферментную реакцию останавливали путем добавления 40 мкл/лунка IMAP прогрессивного связующего раствора (в соответствии с протоколом изготовителей (Molecular Devices) с использованием 75% 1× буфера А и 25% 1× буфера В с 1:600 прогрессивного связующего раствора). После 60 мин инкубации при комнатной температуре в темноте осуществляли считывание FP сигнала. Флуоресценцию при 535 нм измеряли с использованием параллельных и перпендикулярных фильтров для определения разницы вращения из-за связывания фосфорилированного пептидного субстрата с шариками. Значения рассчитывали как процент разницы данных считывания (ΔmPi) относительно контролей с и без АТФ. EC_{50} значения определяли путем подгонки кривой экспериментальных результатов с использованием Activity Base.

Все примеры имели значение EC_{50} 10 мкМ или меньше.

Таблица 1

Vtk активность, значения EC_{50}	
EC_{50}	Пример
≥ 1 мкМ	91,
≥ 100 нМ	
< 1 мкМ	52, 53, 54, 55, 68, 72, 74, 85, 86, 87, 88, 90, 92, 93, 94, 104
≥ 10 нМ	2, 4, 5, 7, 11, 24, 40, 41, 50, 51, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 70, 71, 73, 80, 81, 82, 83,
< 100 нМ	84, 89, 95, 96, 97, 98, 99, 103, 105, 106, 112, 113, 114, 119
< 10 нМ	1, 3, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 75, 76, 77, 78, 79, 100, 101, 102, 107, 108, 109, 110, 111, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133

Lck ферментативная активность.

Lck ферментативную активность измеряли с использованием IMAP (поляризация флуоресценции на основании средства с иммобилизованным металлическим ионом) анализа, описанного ниже.

Lck фермент (Millipore catalog # 14-442) разбавляли до 0,4 Ед./мл в KR-буфере (10 мМ Tris-HCl, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN₃, 1 мМ DTT, 2 мМ MnCl₂, pH 7,2).

Серийные разведения log₁₀ от 2 мМ до 63,2 нМ испытываемых соединений осуществляли в 100% DMSO. Разведения в DMSO затем разбавляли 50-кратно в KR-буфере, из которых 5 мкл использовали в анализе, что давало конечную концентрацию соединения в анализе в пределах от 10 мкМ до 0,316 нМ.

5 мкл/лунка испытываемого соединения в KR-буфере (конечная концентрация DMSO в анализе составляла 1%) смешивали с 5 мкл/лунка 0,4 Ед./мл Lck фермента (конечная концентрация в анализе составляла 0,1 Ед./мл). Испытываемые соединения и Lck фермента предварительно инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре, затем добавляли 5 мкл/лунка 400 нМ флуоресцин-меченного пептидного субстрата (p34cdc2 пептидный субстрат, например, #R7157/#R7172, Molecular Devices) в KR-буфере. Конечная концентрация пептида в анализе составляла 100 нМ. Киназный анализ начинали путем добавления 5 мкл/лунка 24 мкМ АТФ в KR-буфере (конечная концентрация АТФ составляла 6 мкМ АТФ, Km АТФ в Lck IMAP анализе). После инкубации в течение 2 ч при комнатной температуре ферментную реакцию останавливали путем добавления 40 мкл/лунка IMAP прогрессивного связующего раствора (в соответствии с протоколом изготовителей (Molecular Devices) с использованием 75% 1× буфера А и 25% 1× буфера В с 1:600 прогрессивного связующего раствора). После 60 мин инкубации при комнатной температуре в темноте осуществляли считывание FP сигнала. Флуоресценцию при 535 нм измеряли с использованием параллельных и перпендикулярных фильтров для определения разницы вращения из-за связывания фосфорилированного пептидного субстрата с шариками. Значения рассчитывали как процент разницы данных считывания (ΔmPi) относительно контролей с и без АТФ. EC_{50} значения определяли путем подгонки кривой экспериментальных результатов с использованием Activity Base.

Таблица 2

EC50 значения активности Lck	
EC50	Пример
≥1 мкМ	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 127, 128, 129, 130, 131
≥100 нМ	
<1 мкМ	60, 62, 64, 76, 104, 122, 124, 125, 126, 132, 133

Src ферментативная активность.

Src ферментативную активность измеряли с использованием ИМАР (поляризация флуоресценции на основании средства с иммобилизованным металлическим ионом) анализа, описанного ниже.

Src фермент (Millipore catalog # 14-326) разбавляли до 0,8 Ед./мл в KR-буфере (10 мМ Tris-HCl, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN₃, 1 мМ DTT, 2 мМ MnCl₂, pH 7,2).

Серийные разведения log₁₀ от 2 мМ до 63,2 нМ испытываемых соединений осуществляли в 100% DMSO. Разведения в DMSO затем разбавляли 50-кратно в KR-буфере, из которых 5 мкл использовали в анализе, что давало конечную концентрацию соединения в анализе в пределах от 10 мкМ до 0,316 нМ.

5 мкл/лунка испытываемого соединения в KR-буфере (конечная концентрация DMSO в анализе составляла 1%) смешивали с 5 мкл/лунка 0,8 Ед./мл Src фермента (конечная концентрация в анализе составляла 0,2 Ед./мл). Испытываемые соединения и Src фермент предварительно инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре, затем добавляли 5 мкл/лунка 400 нМ флуоресцин-меченного пептидного субстрата (p34cdc2 пептидный субстрат, например, #R7157/#R7172, Molecular Devices) в KR-буфере. Конечная концентрация пептида в анализе составляла 100 нМ. Киназный анализ начинали путем добавления 5 мкл/лунка 16 мкМ АТФ в KR-буфере (конечная концентрация АТФ составляла 4 мкМ АТФ, Км АТФ в Src ИМАР анализе). После инкубации в течение 2 ч при комнатной температуре ферментную реакцию останавливали путем добавления 40 мкл/лунка ИМАР прогрессивного связующего раствора (в соответствии с протоколом изготовителей (Molecular Devices) с использованием 75% 1× буфера А и 25% 1× буфера В с 1:600 прогрессивного связующего раствора). После 60 мин инкубации при комнатной температуре в темноте осуществляли считывание FP сигнала. Флуоресценцию при 535 нм измеряли с использованием параллельных и перпендикулярных фильтров для определения разницы вращения из-за связывания фосфорилированного пептидного субстрата с шариками. Значения рассчитывали как процент разницы данных считывания (ΔmPi) относительно контролей с и без АТФ. EC₅₀ значения определяли путем подгонки кривой экспериментальных результатов с использованием Activity Base.

Таблица 3

Src активность, значения EC50	
EC50	Пример
≥1 мкМ	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133

FynT ферментативная активность.

FynT ферментативную активность измеряли с использованием ИМАР (поляризация флуоресценции на основании средства с иммобилизованным металлическим ионом) анализа, описанного ниже.

FynT фермент (Biomol catalog # SE-287) разбавляли до 0,5 мкг/мл в KR-буфере (10 мМ Tris-HCl, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN₃, 1 мМ DTT, 2 мМ MnCl₂, pH 7,2).

Серийные разведения log₁₀ от 2 мМ до 63,2 нМ испытываемых соединений осуществляли в 100% DMSO. Разведения в DMSO затем разбавляли 50-кратно в KR-буфере, из которых 5 мкл использовали в анализе, что давало конечную концентрацию соединения в анализе в пределах от 10 мкМ до 0,316 нМ.

5 мкл/лунка испытываемого соединения в KR-буфере (конечная концентрация DMSO в анализе составляла 1%) смешивали с 5 мкл/лунка 0,5 мкг/мл FynT фермента (конечная концентрация в анализе составляла 125 нг/мл). Испытываемые соединения и FynT фермент предварительно инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре, затем добавляли 5 мкл/лунка 400 нМ флуоресцин-меченного пептидного субстрата (p34cdc2 пептидный субстрат, например, #R7157/#R7172, Molecular Devices) в KR-буфере. Конечная концентрация пептида в анализе составляла 100 нМ. Киназный анализ начинали путем

добавления 5 мкл/лунка 0,8 мкМ АТФ в KR-буфере (конечная концентрация АТФ составляла 0,2 мкМ АТФ, K_m АТФ в FynT ИМАР анализе). После инкубации в течение 2 ч при комнатной температуре ферментную реакцию останавливали путем добавления 40 мкл/лунка ИМАР прогрессивного связующего раствора (в соответствии с протоколом изготовителей (Molecular Devices) с использованием 75% 1× буфера А и 25% 1× буфера В с 1:600 прогрессивного связующего раствора). После 60 мин инкубации при комнатной температуре в темноте осуществляли считывание FP сигнала. Флуоресценцию при 535 нм измеряли с использованием параллельных и перпендикулярных фильтров для определения разницы вращения из-за связывания фосфорилированного пептидного субстрата с шариками. Значения рассчитывали как процент разницы данных считывания (ΔmPi) относительно контролей с и без АТФ. EC_{50} значения определяли путем подгонки кривой экспериментальных результатов с использованием Activity Base.

Таблица 4

FynT активность, значения EC_{50}	
EC_{50}	Пример
≥ 1 мкМ	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133

Луп ферментативная активность.

Луп ферментативную активность измеряли с использованием ИМАР (поляризация флуоресценции на основании средства с иммобилизованным металлическим ионом) анализа, описанного ниже.

Луп фермент (Millipore catalog # 14-510), разбавляли до 250 мЕд./мл в KR-буфере (10 мМ Tris-HCl, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Tween-20, 0,05% NaN₃, 1 мМ DTT, 2 мМ MnCl₂, pH 7,2).

Серийные разведения log₁₀ от 2 мМ до 63,2 нМ испытываемых соединений осуществляли в 100% DMSO. Разведения в DMSO затем разбавляли 50-кратно в KR-буфере, из которых 5 мкл использовали в анализе, что давало конечную концентрацию соединения в анализе в пределах от 10 мкМ до 0,316 нМ.

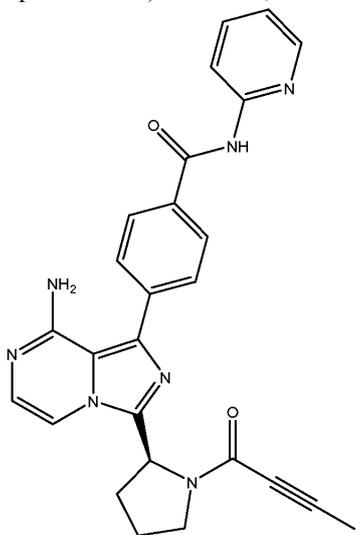
5 мкл/лунка испытываемого соединения в KR-буфере (конечная концентрация DMSO в анализе составляла 1%) смешивали с 5 мкл/лунка 250 мЕд./мл Луп фермента (конечная концентрация в анализе составляла 62,5 мЕд./мл). Испытываемые соединения и Луп фермент предварительно инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре, затем добавляли 5 мкл/лунка 400 нМ флуоресцин-меченного пептидного субстрата (Vtk/Линтид субстрат, например, #R7188/#R7233, Molecular Devices) в KR-буфере. Конечная концентрация пептида в анализе составляла 100 нМ. Киназный анализ начинали путем добавления 5 мкл/лунка 8 мкМ АТФ в KR-буфере (конечная концентрация АТФ составляла 2 мкМ АТФ, K_m АТФ в Луп ИМАР анализе). После инкубации в течение 2 ч при комнатной температуре ферментную реакцию останавливали путем добавления 40 мкл/лунка ИМАР прогрессивного связующего раствора (в соответствии с протоколом изготовителей (Molecular Devices) с использованием 75% 1× буфера А и 25% 1× буфера В с 1:600 прогрессивного связующего раствора). После 60 мин инкубации при комнатной температуре в темноте осуществляли считывание FP сигнала. Флуоресценцию при 535 нм измеряли с использованием параллельных и перпендикулярных фильтров для определения разницы вращения из-за связывания фосфорилированного пептидного субстрата с шариками. Значения рассчитывали как процент разницы данных считывания (ΔmPi) относительно контролей с и без АТФ. EC_{50} значения определяли путем подгонки кривой экспериментальных результатов с использованием Activity Base.

Таблица 5

Луп активность, значения EC_{50}	
EC_{50}	Пример
≥ 1 мкМ	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 127, 128, 129, 130, 131, 132
≥ 100 нМ <1 мкМ	60, 124, 125, 126, 133

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид, имеющее структуру

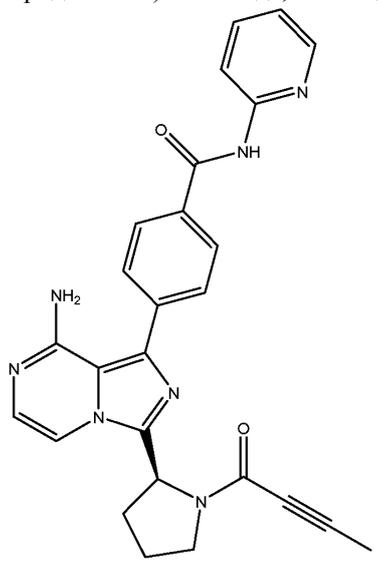


2. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или растворитель и соединение по п.1.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, составленная для перорального введения.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, которая представляет собой таблетку, капсулу, порошок, гранулят, раствор или суспензию.

5. Фармацевтически приемлемая соль соединения (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида, имеющего структуру



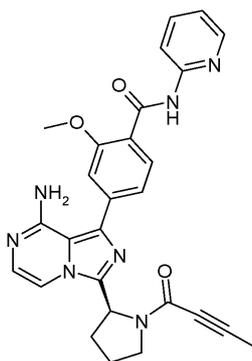
где соль выбрана из группы, состоящей из ацетата, аскорбата, бензоата, бензолсульфоната, бисульфата, бората, бутирата, цитрата, камфората, камфорсульфоната, fumarата, гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, лактата, малеата, метансульфоната, нафталинсульфоната, нитрата, оксалата, фосфата, пропionatoна, салицилата, сукцината, сульфата, тартрата и толуолсульфоната.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или растворитель и фармацевтически приемлемую соль по п.5.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, составленная для перорального введения.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, которая представляет собой таблетку, капсулу, порошок, гранулят, раствор или суспензию.

9. Соединение, представляющее собой (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид, имеющее структуру

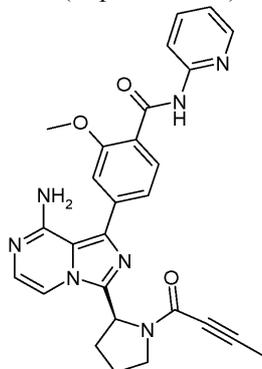


10. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или растворитель и соединение по п.9.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, составленная для перорального введения.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, которая представляет собой таблетку, капсулу, порошок, гранулят, раствор или суспензию.

13. Фармацевтически приемлемая соль соединения (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамида, имеющего структуру



где соль выбрана из группы, состоящей из ацетата, аскорбата, бензоата, бензолсульфоната, бисульфата, бората, бутирата, цитрата, камфората, камфорсульфоната, fumarата, гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, лактата, малеата, метансульфоната, нафталинсульфоната, нитрата, оксалата, фосфата, пропионата, салицилата, сукцината, сульфата, тартрата и толуолсульфоната.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или растворитель и фармацевтически приемлемую соль по п.13.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, составленная для перорального введения.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, которая представляет собой таблетку, капсулу, порошок, гранулят, раствор или суспензию.

17. Способ лечения расстройства, опосредованного тирозинкиназой Брутона (Btk), у субъекта, включающий введение субъекту соединения по п.1 в эффективном количестве, где расстройство выбирают из группы, включающей неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, В-клеточный хронический лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз со зрелыми В-клетками или В-клеточную лимфому, развивающуюся в результате передачи сигнала В-клеточного рецептора.

18. Способ по п.17, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой В-клеточный хронический лимфолейкоз или лимфому из клеток мантийной зоны.

19. Способ по п.17, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

20. Способ по п.17, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны.

21. Способ по п.17, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой В-клеточный хронический лимфолейкоз.

22. Способ лечения расстройства, опосредованного тирозинкиназой Брутона (Btk), у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически приемлемой соли по п.5 в эффективном количестве, где расстройство выбирают из группы, включающей неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, В-клеточный хронический лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз со зрелыми В-клетками или В-клеточную лимфому, развивающуюся в результате передачи сигнала В-клеточного рецептора.

23. Способ по п.22, где расстройство, опосредованное Btk, представляет собой В-клеточный хронический лимфолейкоз.

ческий лимфолейкоз или лимфому из клеток мантийной зоны.

24. Способ по п.22, где расстройство, опосредованное Vtk, представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

25. Способ по п.22, где расстройство, опосредованное Vtk, представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны.

26. Способ по п.22, где расстройство, опосредованное Vtk, представляет собой В-клеточный хронический лимфолейкоз.

27. Способ лечения расстройства, опосредованного тирозинкиназой Бруттона (Vtk), у субъекта, включающий введение субъекту соединения по п.9 в эффективном количестве, где расстройство выбирают из группы, включающей ревматоидный артрит, псориатический артрит или остеоартрит.

28. Способ лечения расстройства, опосредованного тирозинкиназой Бруттона (Vtk), у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически приемлемой соли по п.13 в эффективном количестве, где расстройство выбирают из группы, включающей ревматоидный артрит, псориатический артрит или остеоартрит.

