(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992147 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.20

(22) Дата подачи заявки
2018.03.21

(51) Int. Cl. ***C07D 403/04*** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

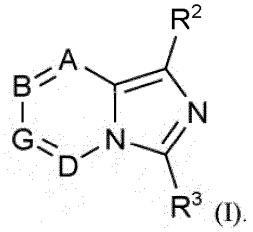
(31) **62/474,686**
(32) **2017.03.22**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/023455**
(87) **WO 2018/175512 2018.09.27**

(71) Заявитель:
СУЖОУ БАЙДЖИБУГОНГ ФРАМАСЬЮТИКАЛ ТЕКНОЛОДЖИ КО.ЛТД (CN); ЛИАО КСИБИН (US)

(72) Изобретатель:
Лиао Ксибин (US), Ли Джиа (CN), Лю Джижиан (US), Жоу Юубо, Гао Анхуи (CN)

(74) Представитель:
Маркин Д.Н. (RU)

(57) Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (Btk) имеют следующую формулу (I):



(I).

201992147 A1

201992147 A1

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

В данной заявке заявлен приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/474,686, поданной 22 марта 2017 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всех отношениях, как если бы она была изложена в данном документе в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

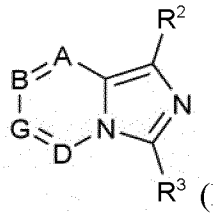
В данном документе описаны ингибиторы тирозинкиназы Брутона, способы получения таких ингибиторов и фармацевтические композиции, содержащие такие ингибиторы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тирозинкиназа Брутона (Bruton's tyrosine kinase, Btk) играет важную роль в передаче сигналов в В-клетках и является фактором, который участвует в выживании, дифференцировке, пролиферации и активации В-клеток. В настоящее время существует потребность в способах лечения заболеваний, в которых участвуют В-клетки или тучные клетки. Известно также, что Btk участвует в активации тучных клеток и в физиологических функциях тромбоцитов. Таким образом, ингибиторы Btk эффективны для лечения заболеваний, в которых участвуют В-клетки или тучные клетки, например, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, тромбоэмболических заболеваний и рака.

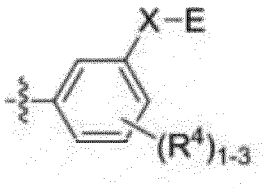
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

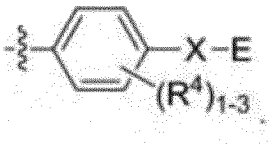
Ингибиторы Btk, описанные в данном документе, имеют следующую Формулу (I):



(I).

В Формуле (I) A представляет собой N или CR^1; B, D и G, каждый независимо, представляют собой N или C-H, при условии, что только один или два из A, B, D и G могут представлять собой N; R^1 представляет собой водород, амино, OH, CN, NHOH или $CONH_2$; R^2 представляет собой



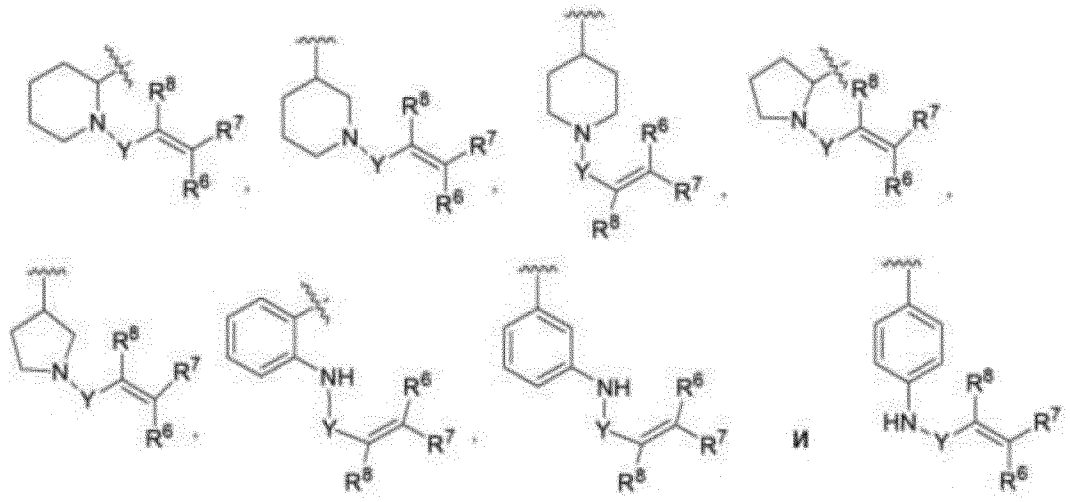
или


-X-E представляет собой одно из следующих: (1) X представляет собой O, OCR^aR^b, CR^aR^bO, S(O), $S(O)_2$, CR^aR^b, $NR^c(C=O)$, $C=ONR^c$ или связь; и E представляет собой водород, арил или гетероарил, замещенный одним-тремя заместителями R^5; или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 8-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или (2) -X-E представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, $-O(CH_2)_{1-4}R^a$, -CN, $-NO_2$; R^4 и R^5, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, циано, OCF_3, OCF_2H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкилтио, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкилсульфонила, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, карбокси, C_{1-4} алкоксикарбонила и C_{1-4} алкилкарбонила; R^a и R^b, каждый независимо, представляют собой водород, фтор или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора; R^c представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора; и R^3 представляет собой группу, содержащую двойную связь. Следует отметить, что в Формуле (I) B может представлять собой N или C-H, и не представляет собой элементный бор; D может представлять собой N или C-H, и не представляет собой дейтерий.

Дополнительно описан его изомер, его таутомер, его фармацевтически приемлемый сольват или его фармацевтически приемлемое пролекарство.

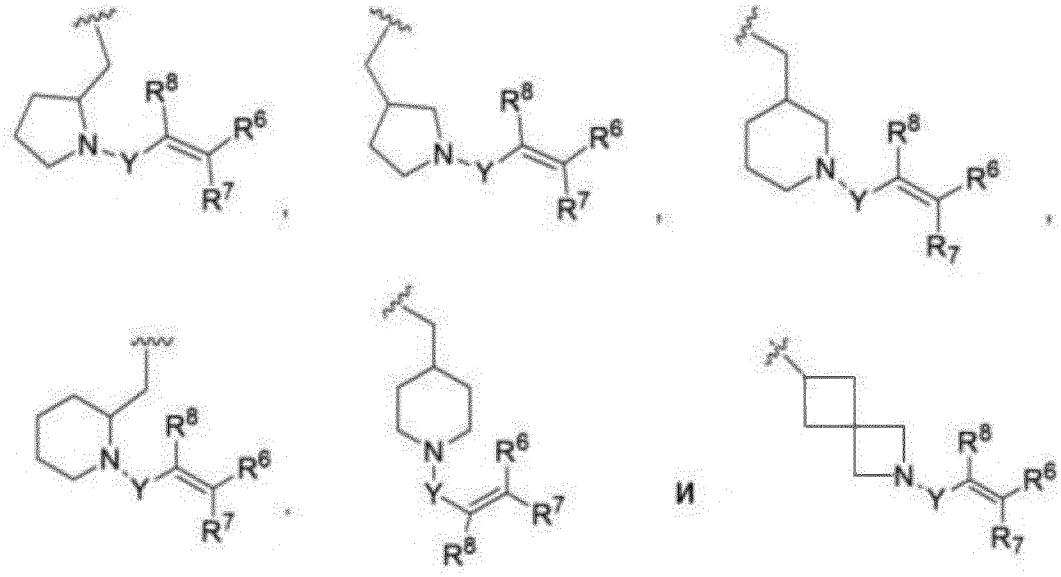
В одном аспекте в Формуле (I) E выбран из арила, гетероарила, карбоциклила, гетероциклила, любой из которых необязательно замещен одним-тремя заместителями R^5.

В одном аспекте в Формуле (I) R^3 выбран из группы, состоящей из:



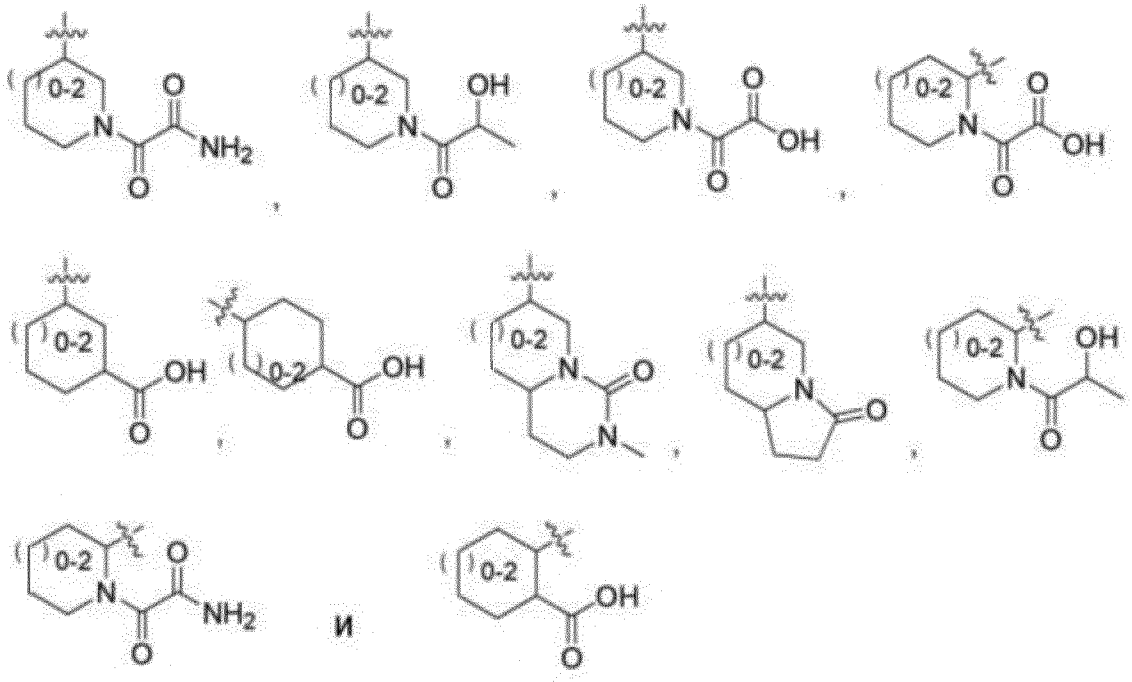
, Y представляет собой C(=O), OC(=O), NHC(=O), S=O, $S(=O)_2$ или $NHS(=O)_2$; и R^6, R^7, R^8, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-8} алкиламиноалкил или C_{1-4} алкилфенил; или R^7 и R^8 вместе образуют связь.

В одном аспекте в Формуле (I) R^3 выбран из группы, состоящей из:



, Y представляет собой C(=O), OC(=O), NHC(=O), S=O, $S(=O)_2$ или $NHS(=O)_2$; R^6, R^7, R^8, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-8} алкиламиноалкил или C_{1-4} алкилфенил; и R^7 и R8 вместе необязательно образуют связь.

В одном аспекте в Формуле (I) R^3 выбран из группы, состоящей из:



В одном аспекте в Формуле (I) A представляет собой CR^1, и один из B, D и G представляет собой N.

В одном аспекте в Формуле (I) A представляет собой CR^1, B представляет собой N, и D и G представляют собой C-H.

В одном аспекте соединение Формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R,E)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила; (R)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида; (S)-1-(2-(1-(6-феноксипиридин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(4-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2,3-диметилфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(2-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(2-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-

(1-(6-феноксипиридин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(4-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метокси-2-метилфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(3-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлорфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метокси-2-метилфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S,E)-2-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила; (S)-3-(1-бензилпирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразина; (S)-2-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоацетамида; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((4-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-

ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,6-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,6-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (6R)-6-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)гексагидроиндолизин-3(2H)-она; 7-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)-2-метилоктагидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксамида; (S)-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксамида; (S)-1-(2-(1-(4-(3-изопропоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(8-метил-1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(8-метил-1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(5-феноксипиридин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-8-

метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(3-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; метил-(S)-3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксилата; метил-(S)-3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксилата; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-

ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-6-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(8-циклопропил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R,E)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила; (R)-1-(3-(5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(5-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(5-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-пропоксиимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-пропоксиимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(5-бутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; 1-((3R)-3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; 1-((3R)-3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она;

(R)-1-(3-(5-циклобутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(5-циклобутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-3-(1-бензилпирролидин-3-ил)-5-бутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразина; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R,E)-4-(циклопропил(метил)амино)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(8-этил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(8-этил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксамида; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-пропилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-пропилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-изопропилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-изопропилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-изопропоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-изопропоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(8-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-ил)метилацетата; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(фторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-

(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-хлорбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-хлорбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(феноксиметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(феноксиметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2-фтор-3-метоксифенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2-фтор-3-метоксифенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(8-метил-1-(3-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(8-метил-1-(3-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-

ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-

(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этокси-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этокси-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(8-(фторметил)-3-(1-(проп-1-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(8-(гидроксиметил)-3-(1-(проп-1-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-N,N-диметил-2-(1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида; и (S)-N,N-диметил-2-(8-(трифторметил)-1-(4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида.

В другом аспекте в данном документе описана фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте в данном документе описан способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I).

В другом аспекте, в способе лечения аутоиммунного заболевания указанную композицию вводят в комбинации с терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: противораковых препаратов, стероидных препаратов, метотрексатов, лефлуномидов, анти-TNFa агентов, ингибиторов кальциневрина, антигистаминных препаратов и их смесей.

В другом аспекте в данном документе описана фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения раковых заболеваний, опухолей, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или иммунологически опосредованных заболеваний, содержащая терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте в данном документе описан способ лечения аутоиммунных заболеваний, раковых заболеваний, опухолей, воспалительных заболеваний или иммунологически опосредованных заболеваний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I), и других терапевтических агентов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способы, описанные в данном документе, включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество одного или более соединений-ингибиторов Btk, описанных в данном документе.

Пролекарство означает любое соединение, которое высвобождает активное исходное лекарственное средство Формулы I *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему субъекту. Пролекарства соединения Формулы I получают модификацией функциональных групп, присутствующих в соединении Формулы I, таким образом, чтобы такие модификации могли расщепляться *in vivo* с высвобождением исходного соединения. Пролекарства могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, чтобы такие модификации расщеплялись либо в результате обычной обработки, либо *in vivo* до исходных соединений.

Таутомеры означают соединения, полученные в результате явления, в котором протон одного атома молекулы смещается к другому атому. Таутомеры также относятся к одному из двух или более структурных изомеров, которые находятся в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Специалистам в данной области техники

понятно, что возможны другие таутомерные схемы расположения кольцевых атомов. Все указанные изомерные формы данных соединений в явном виде включены в данное описание.

Изомеры означают соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но отличающиеся по природе или по последовательности связывания их атомов, или по расположению их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называют стереоизомерами. Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называют диастереомерами, а те, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга, называют энантиомерами. Если соединение имеет асимметричный центр, например, который связан с четырьмя различными группами, то возможна пара энантиомеров. Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Если не указано иное, данное описание включает отдельные стереоизомеры и смеси.

Некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Сольваты относятся к комплексу, образованному в результате объединения молекул растворителя с соединением Формулы I. Растворитель может быть органическим соединением, неорганическим соединением или их смесью.

Фармацевтически приемлемые соли представляют собой такие соли, которые с медицинской точки зрения являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и низших животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п., соразмерно с разумным соотношением польза/риск. Они могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений по данному изобретению, или отдельно посредством взаимодействия свободной основной функциональной группы с пригодной неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, фосфорная кислота или серная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, винная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, фумаровая кислота, гликолевая кислота, янтарная кислота, пропионовая кислота, уксусная кислота, метансульфоновая кислота и т.п. Кислотная функциональная группа может быть приведена во взаимодействие с органическим или неорганическим основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития.

Терапевтически эффективное количество означает такое количество соединения или композиции по данному изобретению, которое является эффективным для ингибирования тирозинкиназы Брутона и, следовательно, для обеспечения требуемого терапевтического эффекта.

В данном контексте термин «алкил» относится к одновалентному неразветвленному или разветвленному, насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, содержащему определенное количество атомов углерода в указанном диапазоне. Например, C_{1-6} алкил относится к любому из изомеров алкила гексила и алкила пентила, а также к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изо-пропилу, этилу и метилу. Алкил также включает насыщенные алифатические углеводородные радикалы, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием, например, CD_3.

Термин «разветвленный алкил» относится к алкильной группе, определение которой приведено выше, за исключением того, что в указанном диапазоне исключены неразветвленные алкильные группы. В данном контексте разветвленный алкил включает алкильные группы, в которых алкил присоединен к остальной части соединения через вторичный или третичный атом углерода. Например, изопропил представляет собой разветвленную алкильную группу.

Термин «циклоалкил» относится к любому моноциклическому кольцу алкана, содержащему определенное количество атомов углерода в указанном диапазоне. Например, C_{3-6} циклоалкил относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу и циклогексилу.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, брому и йоду (альтернативно называемым фтор-, хлор-, бром- и йод-).

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, определение которой приведено выше, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном (т.е. F, Cl, Br и/или I). Например, C_{1-6} галогеналкил относится к C_1–C_6 линейной или разветвленной алкильной группе, определение которой приведено выше, с одним или более галогенными заместителями. Термин «фторалкил» имеет аналогичное значение, за исключением того, что галогенные заместители ограничены до фтора. Пригодные фторалкилы включают серию $(CH_2)_{0-4}CF_3$.

Термин C(O) или CO относится к карбонилу. Термины $S(O)_2$ или SO_2 относятся к сульфонилу. Термин S(O) или SO относится к сульфинилу.

Термин «арил» относится к фенилу, нафтилу, тетрагидронафтилу, инденил, дигидроинденилу и т.п. Арил, представляющий собой особый интерес, представляет собой фенил.

Термин «гетероарил» относится к (i) 5- или 6-членному гетероароматическому кольцу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (ii) представляет собой гетероциклическое кольцо, выбранное из хинолинила, изохинолинила и хиноксалинила. Пригодные 5- и 6-членные гетероароматические кольца включают, например,

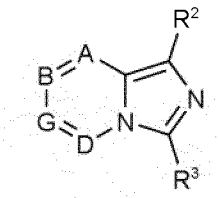
пиридил (также называемый пиридинилом), пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиенил, фуранил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Класс гетероарилов, представляющих собой интерес, состоит из (i) 5- и 6-членных гетероароматических колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и (ii) гетеробициклических колец, выбранных из хинолинила, изохинолинила и хиноксалинила. Гетероарилы, представляющие собой особый интерес, представляют собой пирролил, имидазолил, пиридил, пиразинил, хинолинил (или хинолил), изохинолинил (или изохинолил) и хиноксалинил.

Примеры 4-7-членных насыщенных гетероциклических колец, входящих в объем данного изобретения, включают, например, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, тиазинанил, тиазепанил, азепанил, диазепанил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил и диоксанил. Примеры 4-7-членных ненасыщенных гетероциклических колец, входящих в объем данного изобретения, включают мононенасыщенные гетероциклические кольца, соответствующие насыщенным гетероциклическим кольцам, перечисленным в предыдущем предложении, в которых одинарная связь заменена двойной связью (например, одинарная углерод-углеродная связь заменена двойной углерод-углеродной связью).

Следует понимать, что конкретные кольца, перечисленные выше, не являются ограничением колец, которые можно использовать по данному изобретению. Указанные кольца являются лишь иллюстративными.

Синтетические способы получения соединений по данному изобретению представлены в следующих схемах, способах и примерах. Исходные материалы доступны в продаже или могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники или описанными в данном документе. Соединения по данному изобретению иллюстрированы конкретными примерами, приведенными ниже. Однако данные конкретные примеры не следует толковать как образующие единственный класс, рассматриваемый как изобретение. Приведенные примеры дополнительно иллюстрируют подробности получения соединений по данному изобретению. Специалистам в данной области техники понятно, что для получения таких соединений можно использовать известные изменения условий и процессов.

Формула (I)



В Формуле (I) A, B, G, R^2 и R^3 являются такими, как определено выше в разделе «Сущность изобретения». Соединения-ингибиторы Btk Формулы (I) можно получать способами, хорошо известными в области органической химии. Исходное вещество, используемое для синтеза таких соединений, можно либо синтезировать, либо приобрести из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь этим, китайские химические компании или Sigma-Aldrich Chemical Co. (Сент-Луис, штат Миссури) в Китае. Соединения, описанные в данном документе, и другие родственные соединения, содержащие другие заместители, необязательно синтезируют с помощью таких технологий и материалов, как описаны, например, в публикациях March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4e изд., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4e изд., тома A и B (Plenum 2000, 2001); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, тома 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, тома 1-5 и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, тома 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); и Larock' s Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Другие способы синтеза соединений, описанных в данном документе, можно найти в публикации международной заявки № WO 2013/010868 A1, Liu, J. *et al. ACS Medicinal Chemisty Letters* 10 (2016) 198-203. Определения химических терминов, использованных в данной заявке, представлены в указанных ссылках (если иное не указано в данном документе). В качестве руководства можно использовать следующие способы синтеза.

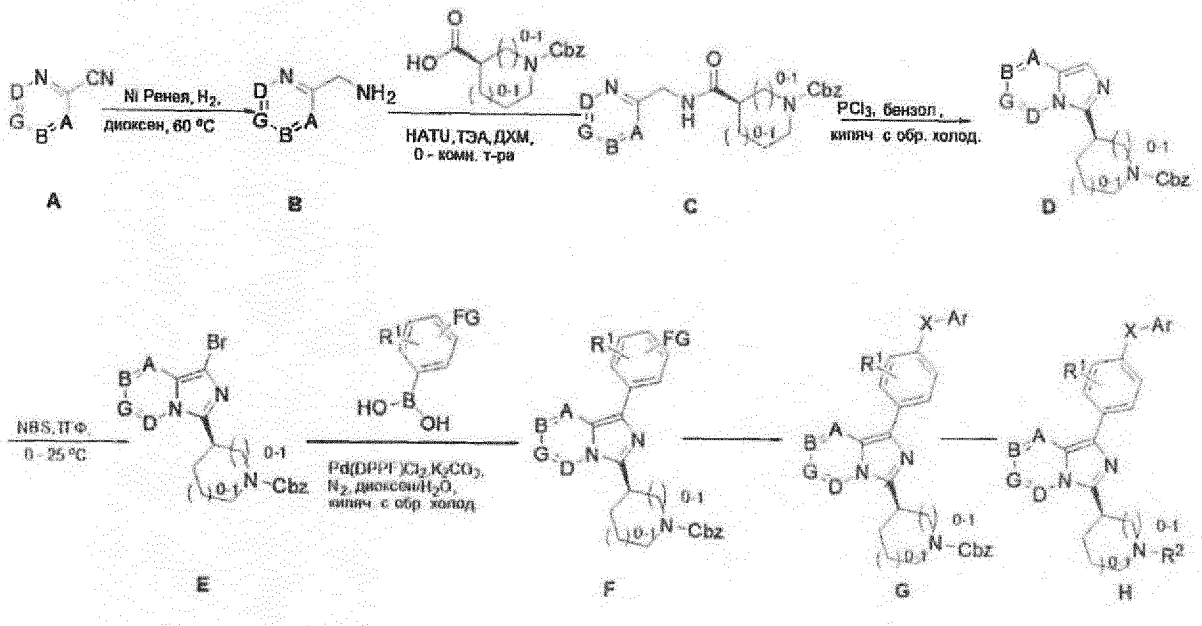
Во время выполнения синтетических последовательностей может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы в любой из рассматриваемых молекул. Это достигают с помощью обычных защитных групп, таких как описаны в публикации T.W Greene and P.G.M. Wutts "Protective groups in Organic Synthesis" 3e издание, John Wiley and Sons, 1999. Защитные группы необязательно удаляют на удобной последующей стадии, используя способы, известные в данной области техники. Продукты реакций необязательно выделяют и очищают. При необходимости, с применением стандартных технологий, включая, но не ограничиваясь этим, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Такие материалы необязательно описывают с помощью обычных средств, включая физические константы и спектральные данные.

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать один или более стереоцентров, и каждый центр может существовать в R или S конфигурации. Соединения,

представленные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси.

Соединения-ингибиторы Btk Формулы I могут представлять собой, например, производные имидазо[1,5-a]пиразина. В частности, соединения-ингибиторы Btk Формулы I могут представлять собой, например, соединения G, где R_1-R_2 имеют значения, указанные выше. Неограничивающий пример синтетического подхода к получению соединений G может быть получен по общей схеме синтеза, представленной на Схеме I и Схеме II.

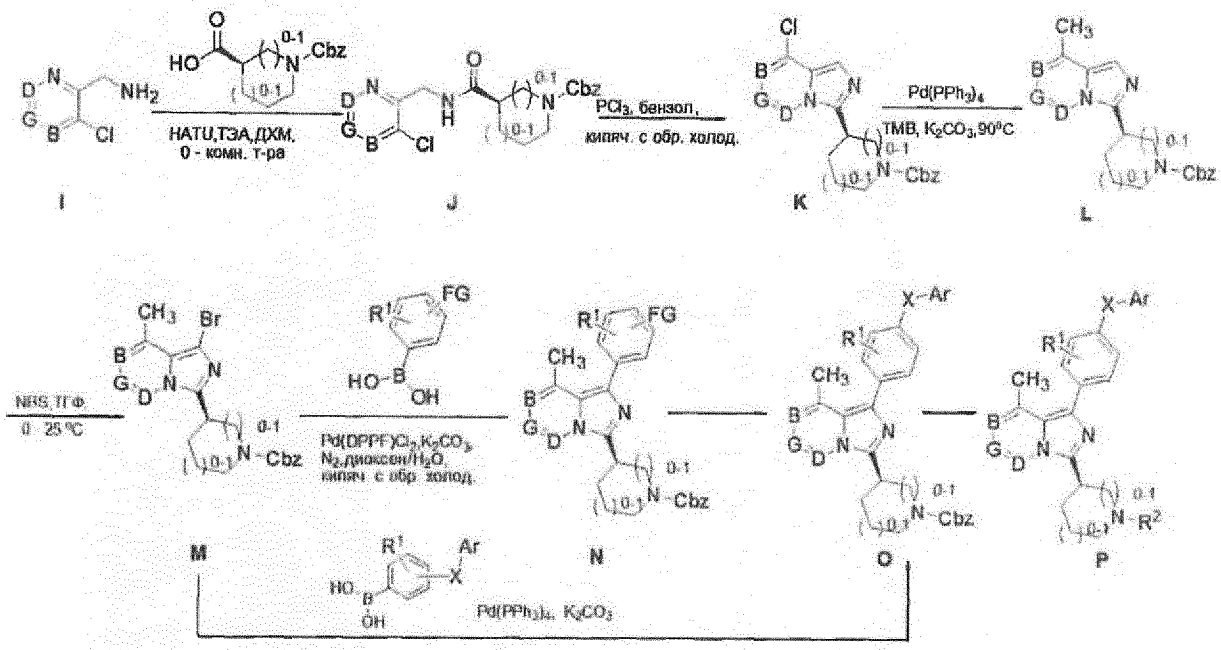
Схема I



Как показано на Схеме I, различные амины (B) могут быть получены гидрированием ароматического нитрила, а затем могут быть приведены во взаимодействие с подходящим образом аминозащищенной аминокислотой в растворителе, таком как ДМФА, ТГФ или ДХМ, в присутствии основания, такого как ТЭА, DIPEA, DMAP, и с различными связующими реагентами, такими как PyBOP, TBTU, EDCI или HATU, с образованием промежуточного соединения C. Циклизацию C можно проводить с использованием конденсирующих реагентов, таких как PCl_3, при нагревании с получением ключевого промежуточного соединения D, последующее бромирование можно проводить с использованием брома или N-бромсукцинимида в растворителе, таком как ДХМ или ДМФА, при соответствующей температуре с получением соединений E, затем приводить их во взаимодействие с пригодной бороновой кислотой или пинаколовым эфиром, в котором FG представляет собой функциональную группу (например, сложный эфир, защищенные анилины, защищенные фенолы, бромид), которую затем дериватизуют по реакции сочетания на металлическом катализаторе с использованием подходящим образом замещенной фенилбороновой кислоты

(также можно использовать соответствующие сложные эфиры бороновой кислоты), напрямую получая требуемые соединения G. В типичном способе используют смесь промежуточных соединений F, медного катализатора (например, $Cu(OAc)_2$), основания (например, ТЭА, DIPEA или т.п.) и арилбороновой кислоты или арилборонового сложного эфира в подходящем растворителе, таком как ДХМ или толуол, с получением соединений G (FG превращают в группы, определенные для XAr). Наконец, взаимодействие Cbz со снятой защитой с соединениями H приводит к получению незащищенного амина, который приводят во взаимодействие с соответствующими активными группами R_2, имеющими описанные ранее значения, с получением соединения H.

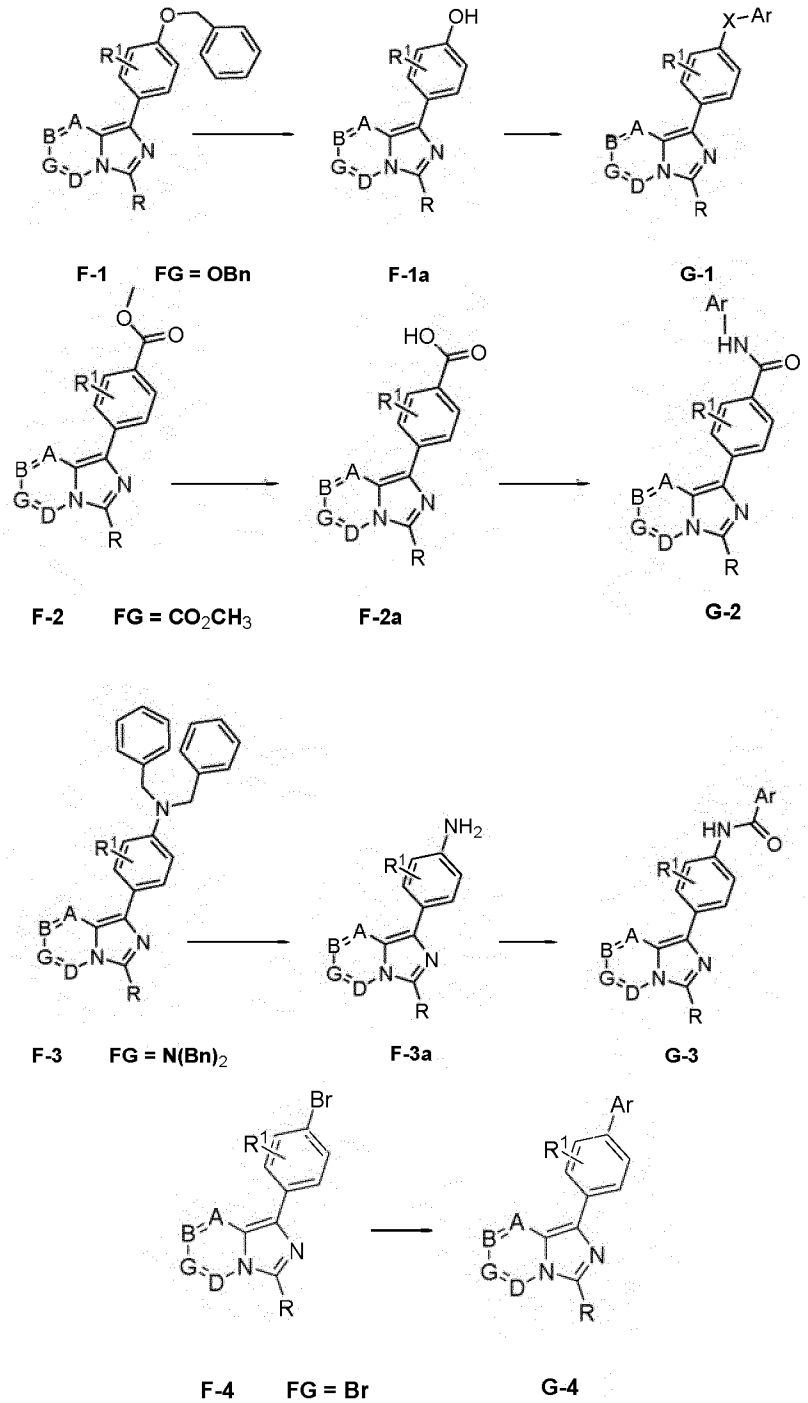
Схема II



Как показано на Схеме II, соединения P могут быть получены из другого вещества, и химический механизм аналогичен Схеме I. Метильные производные L могут быть получены с использованием триметилбороксина в присутствии пригодной палладиевой каталитической системы и растворителя, затем получают ключевые промежуточные соединения M региоселективным бромированием или йодированием с использованием Br_2/I_2 или NBS/NIS, которые затем дериватизуют по реакции сочетании на металлическом катализаторе с использованием подходящим образом замещенной фенилбороновой кислоты (также можно использовать соответствующие сложные эфиры бороновой кислоты) с получением ключевого промежуточного соединения N, или напрямую получают требуемые соединения O, превращение из O в P осуществляют таким же образом, как показано ранее на Схеме I.

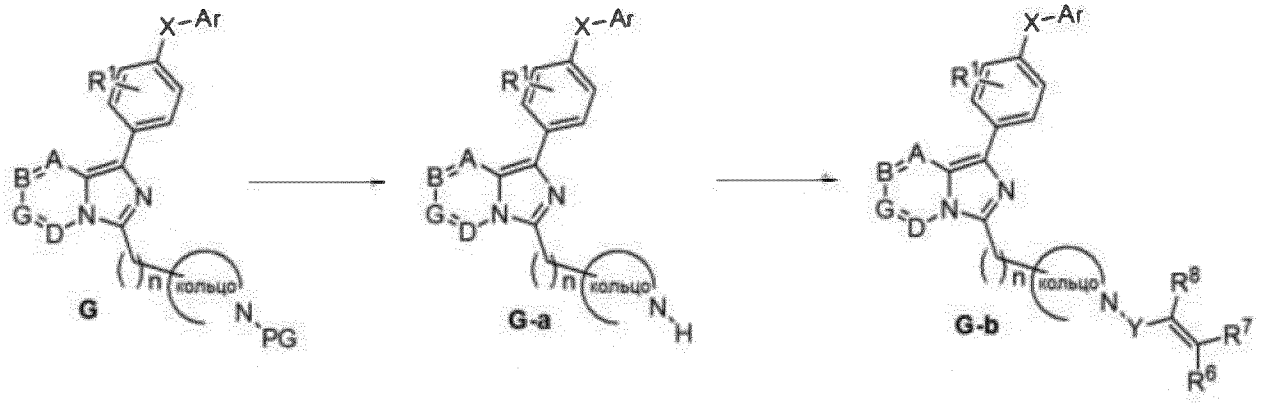
Альтернативно, соединение G (или O) может быть получено из соединений F (или N), в которых FG представляет собой функциональную группу (например, сложный эфир, защищенные анилины, защищенные фенолы, бромид), которую можно легко превратить в группы, определенные для XAr. Неограничивающие примеры пригодных функциональных групп в соединениях F представляют собой бензиловый эфир, дибензиламин или метиловый эфир, которые можно обрабатывать основанием или $Pd/C/H_2$ с получением ключевых промежуточных соединений F-1a, F-2a, F-3a (или N-1a, N-2a, N-3a), затем получают соответствующие соединения G-1, G-2, G-3, G-4 (или O-1, O-2, O-3, O-4) по Схеме III.

Схема III



Реакции снятия защиты для защитных групп соединения G на Схеме IV являются известными, и могут быть осуществлены способами, описанными ниже. Примерами является (a) реакция снятия защиты в кислотных или основных условиях для защитной группы Boc или Fmoc и (b) реакции снятия защиты на основе гидрогенолиза для бензильной защитной группы или Cbz. После снятия защиты с использованием указанных условий, синтез завершают сочетанием с, но не ограничиваясь этим, хлорангидридом кислоты, таким как, но не ограничиваясь этим, акрилоилхлорид, с получением соединения G-b.

Схема IV



Данное изобретение включает также меченные изотопами соединения по данному изобретению, которые идентичны описанным в данном документе, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F и ^{36}Cl, соответственно.

Некоторые соединения Формулы I с изотопной меткой (например, соединения, меченные ^{3}H и ^{14}C) пригодны в анализах распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы тритий и углерод-14 являются особенно предпочтительными благодаря простоте их получения и обнаружения. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может давать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности (например, увеличенному периоду полувыведения *in vivo* или снижению необходимых доз), и, следовательно, они могут быть предпочтительны при некоторых обстоятельствах. Соединения Формулы I с изотопной меткой обычно могут быть получены следующими способами, аналогичными тем, которые описаны на схемах и/или в приведенных ниже примерах, посредством замены реагента без изотопной метки на соответствующий реагент с изотопной меткой.

Общие экспериментальные условия: Препаративную тонкослойную хроматографию (ПТСХ) проводили на пластинах 20 x 20 см (силикагель толщиной 500 мкм). Хроматографию на силикагеле проводили на системе для флэш-хроматографии Biotage Horizon. Спектры ^{1}H ЯМР записывали на спектрометре Bruker Ascend TM 400 при 400 МГц при 298 °K, а химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно сигналу остаточного протона дейтерированных растворителей: $CHCl_3$ при д = 7,26 м.д. и CH_3OH или CH_3OD при д = 3,30 м.д. Спектры ЖХМС записывали на квадрупольном спектрометре Agilent Technologies 1260 Infinity или 6120. Подвижная фаза для ЖХ представляла собой ацетонитрил (A) и воду (B) с 0,01% муравьиной кислоты, и градиент элюента составлял 5-95% A за 6,0 мин., 60-95% A за 5,0 мин., 80-100% A за 5,0 мин. и 85-100% A за 10 мин. с использованием капиллярной колонки SBC18 50 мм x 4,6 мм x 2,7 мкм. Масс-спектры (МС) измеряли масс-спектроскопией с источником электрораспыления ионов (ИЭР). Все температуры выражены в градусах Цельсия, если не указано иное.

Условия аналитической ВЭЖХ масс-спектрометрии:

ЖХ1: Колонка: SB-C18 50 мм x 4,6 мм x 2,7 мкм; температура: 50 °C; элюент: 5:95 об./об. ацетонитрил/вода + 0,01% муравьиной кислоты за 6 мин.; скорость потока: 1,5 мл/мин., объем ввода пробы 5 мкл; обнаружение: PDA, 200-600 нм; МС: диапазон масс 150-750 а.е.м.; электрораспылительная ионизация положительных ионов.

ЖХ2: Колонка: SB-C18 50 мм x 4,6 мм x 2,7 мкм; температура: 50 °C; элюент: от 5:95 до 95:5 об./об. ацетонитрил/вода + 0,05% ТФК за 3,00 мин.; скорость потока: 1,5 мл/мин., объем ввода пробы 5 мкл; обнаружение: PDA, 200-600 нм; МС: диапазон масс 150-750 а.е.м.; электрораспылительная ионизация положительных ионов.

ЖХ3: Колонка: SB-C18 50 мм x 4,6 мм x 2,7 мкм; температура: 50 °C; элюент: от 10:90 до 98:2 об./об. ацетонитрил/вода + 0,05% ТФК за 3,75 мин.; скорость потока: 1,0 мл/мин., объем ввода пробы 10 мкл; обнаружение: PDA, 200-600 нм; МС: диапазон масс 150-750 а.е.м.; электрораспылительная ионизация положительных ионов.

Список сокращений:

AcOH = уксусная кислота; Alk = алкил; Ar = арил; Boc = *трет*-бутилоксикарбонил; шс = широкий синглет; CH_2Cl_2 = дихлорметан; д = дублет; дд = дублет дублетов; DBU = 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; ДХМ = дихлорметан; DEAD = диэтилазодикарбоксилат; ДМФА = *N,N*-диметилформамид; ДМСО = диметилсульфоксид; EA = этилацетат; ИЭР = ионизация электрораспылением; Et = этил; EtOAc = этилацетат; EtOH = этиловый спирт; ч. = часы; HOAc = уксусная кислота; LiOH = гидроксид лития; м = мультиплет; Me = метил; MeCN = ацетонитрил; MeOH = метиловый спирт; $MgSO_4$ = сульфат магния; мин. = минуты;

МС = масс-спектроскопия; NaCl = хлорид натрия; NaOH = гидроксид натрия; Na_2SO_4 = сульфат натрия; ЯМР = спектроскопия ядерного магнитного резонанса; РЕ = петролейный эфир; PG = защитная группа; Ph = фенил; комн. т-ра = комнатная температура; с = синглет; т = триплет; ТФК = трифторуксусная кислота; ТГФ = тетрагидрофуран; Ts = п-толуолсульфонил (тозил).

Соединения по данному изобретению можно получать общими способами, подробно описанными ниже. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы получения соединений-ингибиторов тирозинкиназы, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, синтезируют по следующим схемам синтеза. В других вариантах реализации предложенные соединения синтезируют способами, аналогичными тем, которые описаны ниже, используя соответствующие альтернативные исходные вещества. Все ключевые промежуточные соединения получали следующими способами.

Пример 1

(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (7):

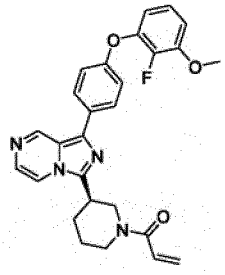
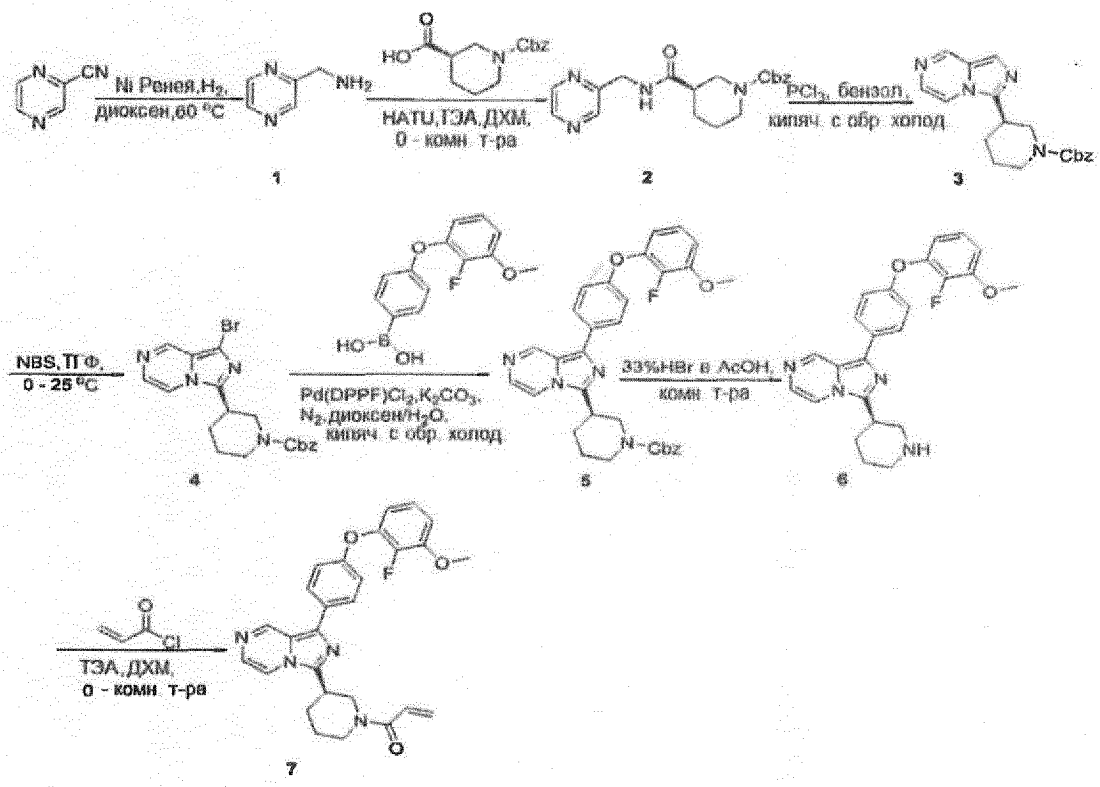


Схема 1:



Стадия 1: Пиразин-2-илметанамин (1)

Пиразин-2-карбонитрил (19 г, 180 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (280 мл) и затем добавляли никель Ренея (1,9 г). Реакционную смесь подвергали взаимодействию в атмосфере водорода при 60 °C в течение 48 часов. Смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**1**) (19 г, 98,9%) в виде коричневого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,71 (с, 1H), 8,54-8,53 (м, 2H), 8,48 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 1,97 (ш, 2H).

Стадия 2: (R)-Бензил-3-((пиразин-2-илметил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (2)

К раствору пиразин-2-илметанамина (**1**, 5,0 г, 45,8 ммоль), (R)-1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (12,6 г, 48,18 ммоль) и HATU (20,8 г, 54,96 ммоль) в дихлорметане (334 мл) добавляли ТЭА (25,4 мл, 183,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа и еще 3 часа при комнатной температуре. Смесь последовательно промывали 0,1 М раствором HCl, 5% $NaHCO_3$, водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. После очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (D/M=100:1—25:1) получали соединение **2** (14,5 г, 89,5%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,58 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 5,17-5,12 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,01-3,93 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 2H), 2,41-2,39 (м, 1H), 1,95-1,79 (м, 4H).

Стадия 3: (R)-Бензил-3-(имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (3)

Смесь (R)-бензил-3-((пиразин-2-илметил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (**2**, 3,0 г, 8,47 ммоль) и $POCl_3$ (4,2 мл) в бензоле (15 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением воды и подщелачивали смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали *in vacuo*. После очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (D/M=100:1—50:1) получали соединение **3** (0,4 г, 12,5%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,84 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 6H), 5,22 (с, 2H), 5,14-5,08 (м, 2H), 4,36-4,21 (м, 2H), 3,05-2,86 (м, 3H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,83-1,80 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 337 $[M+H]^+$

Стадия 4: (R)-бензил-3-(1-бромимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4)

К раствору (R)-бензил-3-(имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**3,** 0,35 г, 1,04 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0 °C добавляли NBS (0,18 г, 1,04 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением воды и подщелачивали смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали *in vacuo*. После очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (D/M=100:1—50:1) получали соединение **4** (0,28 г, 63,8%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,76 (с, 1H), 7,66-7,49 (м, 1H), 7,41-7,39 (м, 6H), 7,25-7,19 (м, 6H), 5,14-5,06 (м, 2H), 4,32-4,19 (м, 2H), 3,04-2,84 (м, 3H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,83-1,80 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 416, 417 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (R)-Бензил-3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5)

Раствор (R)-бензил-3-(1-бромимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат а (**4,** 0,20 г, 0,48 ммоль), (4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)бороновой кислоты (0,16 г, 0,62 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 мг, 0,048 ммоль) и K_2CO_3 (0,13 г, 0,96 ммоль) в смеси диоксен/H_2O(= 5/1, 6 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь ЕА (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали *in vacuo*. После очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (D/M=50:1) получали соединение **5** (0,21 г, 80,7%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,07 (с, 1H), 7,76 (д, *J* = 8 Гц, 2H), 7,41-7,39 (м, 6H), 7,03 (д, *J* = 8 Гц, 2H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,74-6,70 (м, 1H), 6,63-6,60 (м, 1H), 5,14-5,06 (м, 2H), 4,32-

4,19 (м, 2H), 3,04-2,84 (м, 3H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,83-1,80 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 553,1 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (R)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-3-(пиперидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин (6)

Раствор (R)-бензил-3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**5,** 0,2 г, 0,36 ммоль) в 33% HBr (в AcOH, 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду и экстрагировали смесь EA (20 мл). Водную фазу нейтрализовали, используя $NH_3.H_2O$, и экстрагировали смесь ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали *in vacuo* с получением соединения **6** (0,15 г, 99,3%). ЖХМС: m/z = 419 $[M+H]^+$.

Стадия 7: (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (7)

Раствор акрилоилхлорида (3,5 мг, 0,036 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли к перемешанному раствору (R)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-3-(пиперидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразина (**6**, 15 мг, 0,036 ммоль) и ТЭА (0,1 мл) в ДХМ (5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и выливали в насыщенный солевой раствор. Смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали *in vacuo*. После очистки с помощью ТСХ (D/M=20:1) получали соединение **7** (7 мг, 41,4% за 2 стадии).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,16 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 8 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,11 (д, *J* = 8 Гц, 2H), 7,03-7,01 (м, 1H), 6,75-6,72 (м, 1H), 6,71-6,68 (м, 2H), 6,39-6,28 (м, 1H), 5,71-5,69 (м, 1H), 4,91-4,88 (м, 1H), 4,70-4,68 (м, 0,5 H), 4,22-4,20 (м, 0,5 H), 4,12-4,09 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 2H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,34-2,28 (м, 2H), 2,02- 1,93 (м, 2H). ЖХМС: m/z = 553,1 $[M+H]^+$.

Пример 2

(R,E)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил (9)

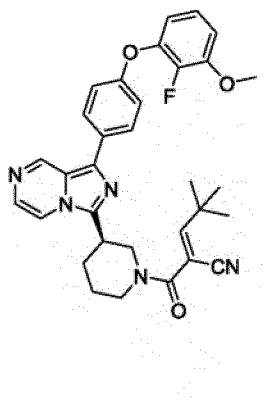
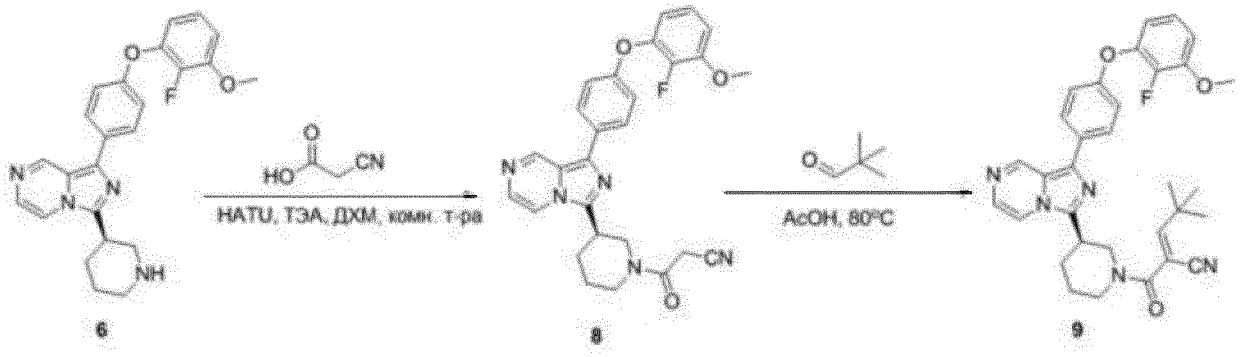


Схема 2:



Стадия 1: (R)-3-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил (8)

К раствору (R)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-3-(пиперидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразина (**6**, 50 мг, 0,11 ммоль), 2-цианоуксусной кислоты (14,5 мг, 0,17 ммоль) и HATU (68 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли ТЭА (44,4 мг, 0,44 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. После очистки с помощью ТСХ (D/M=20:1) получали соединение **8** (20 мг, 37,7%). ЖХМС: m/z = 486 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (R,E)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил (9)

Раствор (R)-3-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (**6**, 10 мг, 0,02 ммоль) и пивалальдегида (0,17 мл) в уксусной кислоте (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. Добавляли воду и экстрагировали смесь ЕА (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали *in vacuo*. После очистки с помощью ТСХ (D/M=20:1) получали соединение **9** (2,5 мг, 22,7%). ЖХМС: m/z = 554 $[M+H]^+$.

Пример 3

(R)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (11)

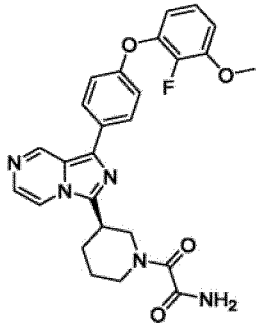
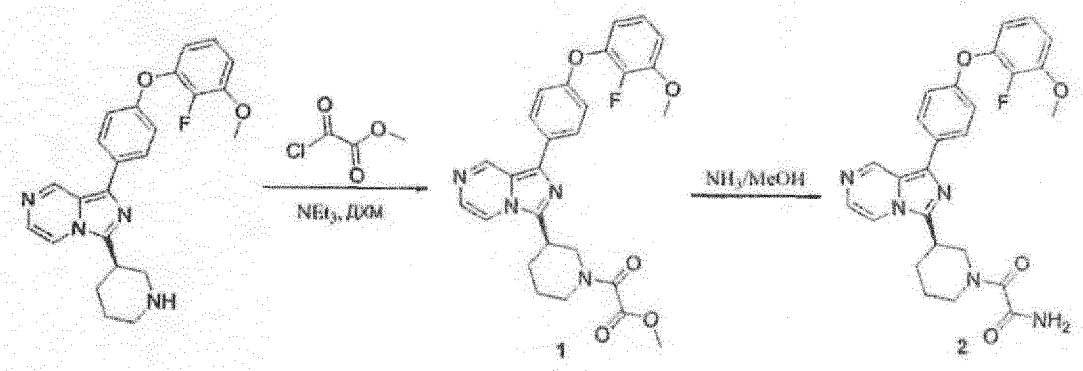


Схема 3:



Стадия 1: (R)-метил-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетат (1):

К раствору (S)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-3-(пиперидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразина (неочищенный, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли триэтиламин (24 мг, 0,024 ммоль). Затем по каплям на ледяной бане добавляли метил-2-хлор-2-оксоацетат (18 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь в течение 1 часа. Смесь гасили MeOH и выпаривали смесь досуха с получением неочищенного продукта. ЖХМС: m/z = 505 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (R)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (2):

Соединение **1** (10 мг, 0,02 ммоль) растворяли в NH_3/MeOH (7 М, 5,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли и очищали остаток препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке продукта (8,3 мг, 80%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,08 (с, 1H), 7,98-7,97 (м, 1H), 7,77-7,75 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,06-6,93 (м, 4H), 6,74-6,60 (м, 2H), 5,84 (с, 1H), 4,77-4,75 (м, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,36-3,27 (м, 2H), 2,88-2,79 (м, 1H), 2,22-2,16 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 490 $[M+H]^+$.

Пример 4

(S)-1-(2-(1-(6-Феноксипиридин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (4)

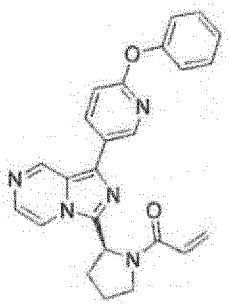
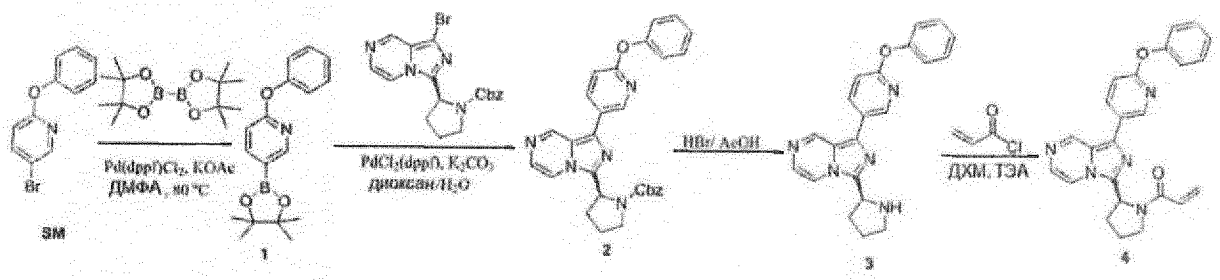


Схема 4:



Стадия 1: 2-Фенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1):

Суспензию исходного вещества (SM) (1,4 г, 5,6 ммоль,), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолана) (1,7 г, 6,7 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (245 мг, 0,3 ммоль) и ацетата калия (1,6 г, 16,8 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 80 °C в течение 20 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE) с получением требуемого продукта (414 мг, выход 25%).

Стадия 2: (S)-бензил-2-(1-(5-феноксипиридин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (2):

Смесь соединения 1 (111 мг, 0,38 ммоль), (S)-бензил 2-(1-бромимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (15 мг) и карбоната калия (69 мг, 0,50 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 21 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=10:1-6:1) с получением требуемого продукта (74 мг, выход 60%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,05 (д, J = 41,2 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 21,6 Гц, 1H), 8,28-8,17 (м, 1H), 7,66 (дд, J = 12,0, 7,6 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 4H), 7,25-7,15 (м, 4H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,05-7,00 (м, 1H), 6,88 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,35-5,20 (с, 1H), 5,18-4,96 (м, 2H), 3,83-3,59 (м, 2H), 2,68-2,4 (м, 2H), 2,15-2,00 (м, 2H). ЖХМС: m/z = 492 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (S)-1-(4-(Пиридин-3-илокси)фенил)-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин (3):

Смесь соединения 2 (68 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) и 33% раствора HBr в уксусной кислоте (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре (20 °C) в течение 0,5 часа. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. pH водной фазы доводили до 8 гидроксидом аммония. Смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои

промывали водой, насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Раствор фильтровали и удаляли растворитель ротационным испарением с получением неочищенного соединения **3** (36 мг). ЖХМС: m/z = 358 $[M+H]^{+\cdot}$

Стадия 4: (S)-1-(2-(1-(4-(Пиридин-3-илокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (4):

К раствору соединения **3** (18 мг, 0,05 ммоль) и ТЭА (0,05 мл) в ДХМ (20 мл) добавляли акрилоилхлорид (5,0 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 10 °C в течение 10 минут, а затем гасили смесевой раствор метанолом (2,0 мл). Остаток очищали препаративной ТСХ с получением соединения **4** (8,3 мг, 40%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,09 (с, 1H), 8,71 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,42 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,24-7,15 (м, 3H), 7,02 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,45 (дд, *J* = 16,4, 10,0 Гц, 1H), 6,32 (дд, *J* = 16,8, 2,0 Гц, 1H), 5,68 (дд, *J* = 10,0, 1,6 Гц, 1H), 5,53 (дд, *J* = 8,0, 3,2 Гц, 1H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,75 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,61-2,44 (м, 1H), 2,42-2,24 (м, 1H), 2,19 (дд, *J* = 7,2, 4,8 Гц, 1H). ЖХМС: m/z = 412 $[M+H]^+$.

Пример 5

(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он (5)

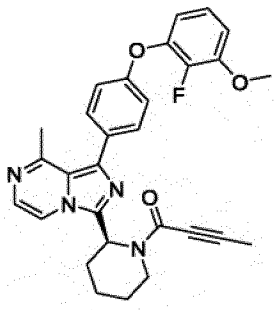
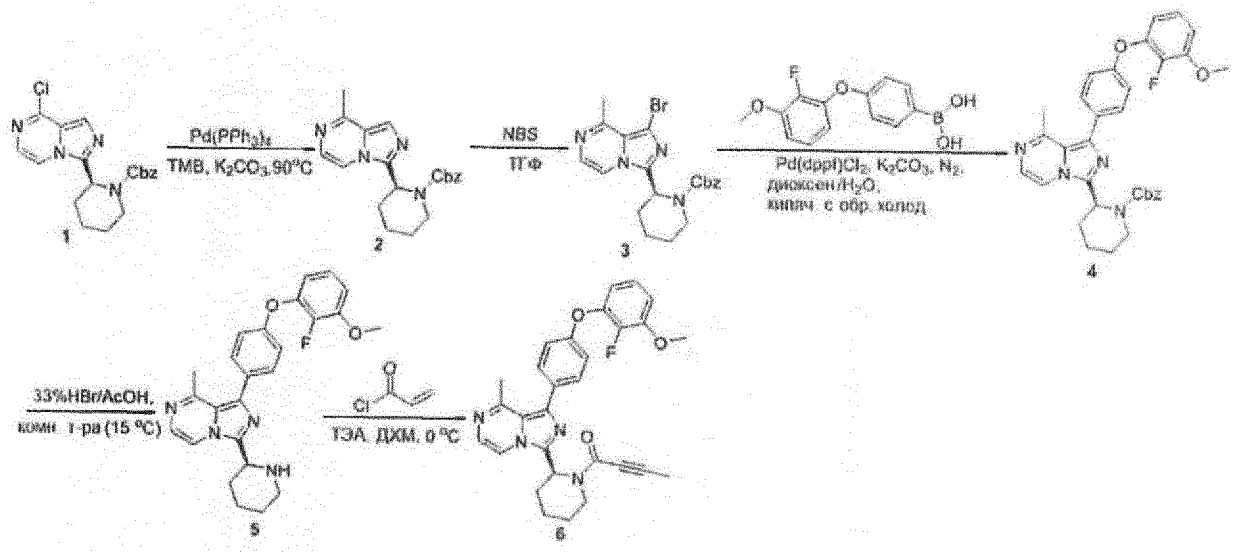


Схема 5:



Стадия 1: Бензил-(S)-2-(8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2):

Смесь соединения **1** (220 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.), TMB (148 мг, 1,19 ммоль, 2 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (68 мг, 0,059 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната калия (164 мг, 1,19 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь EA. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=200:1-50:1) с получением требуемого продукта **2** (145 мг, выход = 70%). ЖХМС: m/z = 351 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Бензил-(S)-2-(1-бром-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (3):

К раствору соединения **3** (145 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,5 мл) при 0 °C добавляли NBS (74 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали смесь EA. Объединенные органические слои промывали бикарбонатом натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли ротационным испарением. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1 - 50:1) с получением соединения **3** (110 мг, выход 63%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,84 (с, 1H), 7,36 (с, 5H), 5,76 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,12 (дд, *J* = 13,4, 6,6 Гц, 1H), 3,99 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,73 (т, *J* = 12,9 Гц, 1H), 2,46 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 2,35 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 2,05 (с, 1H), 1,97 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,79 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 1,71 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 1,54 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H). ЖХМС: m/z = 429 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Бензил- (S)-2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4):

Смесь соединения 3 (110 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), (4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)бороновой кислоты (101 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.), $PdCl_2$(dppf) (19 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната калия (72 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (10,0 мл) и воде (2,0 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры. Добавляли воду и экстрагировали смесь ЕА. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1) с получением требуемого продукта **4** (105 мг, выход 71,4%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,83 (с, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,37 (с, 5H), 7,05 (т, *J* = 11,0 Гц, 3H), 6,81 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,72 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,12 (к, *J* = 7,0 Гц, 3H), 4,01 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,80 (т, *J* = 12,5 Гц, 1H), 2,66 – 2,35 (м, 5H), 2,01 (д, *J* = 27,9 Гц, 5H), 1,79 (д, *J* = 12,5 Гц, 2H), 1,70 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 1,56 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H). ЖХМС: m/z = 567 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (S)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метил-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин (5):

Раствор соединения **4** (105 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в растворе HBr в уксусной кислоте (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре (22 °C) в течение 2 часов. Раствор разбавляли водой и доводили pH до 7 с помощью 2,0 М гидроксида натрия. Смесь экстрагировали ДХМ и промывали объединенные органические слои водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **5** (82 мг, выход 100%). ЖХМС: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Стадия 5:(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он (6):

К раствору соединения **5** (25 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (9 мг, 0,09 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли бут-2-иновую кислоту (5 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (27 мг, 0,07 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °C) в течение 1 часа, а затем смесевой раствор разбавляли водой. Смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Смесь сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением соединения **6** (5 мг, выход 16,7%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,94 (с, 1H), 7,49 (т, *J* = 22,0 Гц, 3H), 7,06 (т, *J* = 11,5 Гц, 4H), 6,81 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,73 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,24 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,21 (д, *J* = 11,1 Гц,

1H), 3,94 (с, 3H), 3,02 (т, *J* = 13,1 Гц, 1H), 2,68 (дд, *J* = 30,6, 12,2 Гц, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,96 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H), 1,83 (д, *J* = 11,0 Гц, 2H), 1,72 – 1,54 (м, 3H). ЖХМС: m/z = 499 $[M+H]^+$.

Пример 6

(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (6)

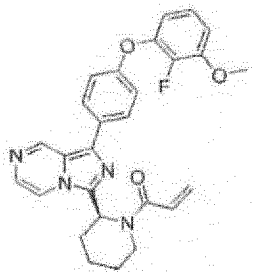
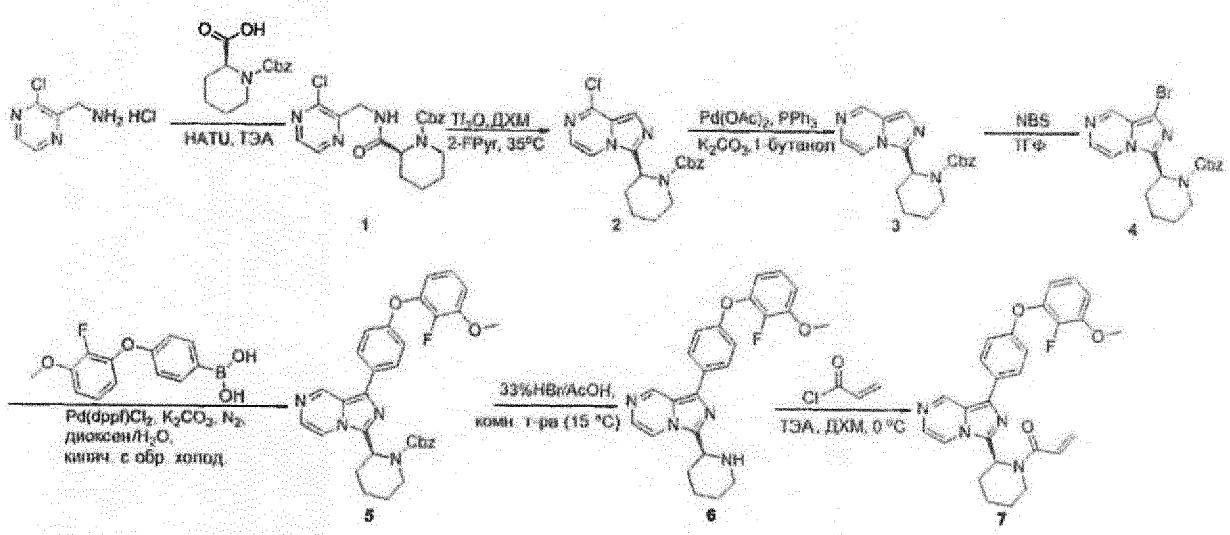


Схема 6:



Стадия 1: (S)-Бензил-2-(((3-хлорпиразин-2-ил)метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (1):

К смеси (3-хлорпиразин-2-ил)метанамина гидрохлорида (3,9 г, 21,8 ммоль, 1 экв.) и (S)-1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (5,73 г, 21,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли ТЭА (12,1 мл, 87,2 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Через 10 минут добавляли HATU (9,94 г, 26,2 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1 часа, и затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь последовательно промывали 0,1 М раствором HCl, 5% $NaHCO_3$, водой и насыщенным солевым раствором. Смесь сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=200:1 - 50:1) с получением требуемого продукта **1** (7,13 г, выход 84,4%). ЖХМС: m/z = 389 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (S)-Бензил-2-(8-хлоримидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2):

К раствору соединения **1** (1,0 г, 2,58 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли 2-фторпиридин (276 мг, 2,84 ммоль, 1,1 экв.), затем по каплям добавляли Tf_2O (874 мг, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение ночи. Реакционную смесь выливали в H_2O и экстрагировали смесь ЕА. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1 - 50:1) с получением требуемого продукта **2** (556 мг, выход 59%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,93 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,36 (с, 5H), 7,19 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,01 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 2,70 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,42 (дд, *J* = 30,5, 13,2 Гц, 2H), 2,01 (дд, *J* = 23,4, 9,9 Гц, 1H), 1,83 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 1,76 – 1,44 (м, 3H). ЖХМС: m/z = 371 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (S)-Бензил-2-(имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (3):

К смеси соединения **2** (129 мг, 0,25ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфина (18 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.), $Pd(OAc)_2$ (8 мг, 0,035 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната калия (72 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв.) добавляли н-бутиловый спирт (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа, а затем оставляли остывать до комнатной температуры. Смесь фильтровали и концентрировали. Добавляли воду и экстрагировали смесь ЕА. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=200:1-50:1) с получением продукта **3** (87 мг, выход = 75%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,93 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,37 (с, 5H), 5,85 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,01 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 2,70 (т, *J* = 12,3 Гц, 1H), 2,44 (дд, *J* = 33,6, 13,3 Гц, 2H), 1,98 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,83 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,71 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 1,64 – 1,48 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 337 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (S)-Бензил-2-(1-бромимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4):

К раствору соединения **3** (69 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли NBS (36 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа, а затем разбавляли смесь водой. Смесь экстрагировали ЕА. Органический слой промывали бикарбонатом натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1 - 50:1) с получением соединения **4** (60 мг, выход 75%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,85 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,36 (с, 5H), 5,80 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,00 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 2,72 (дд, *J* = 18,9, 7,5 Гц, 1H), 2,41 (дд, *J* = 41,3, 13,3 Гц, 2H), 2,09

– 1,87 (м, 1H), 1,76 (дд, *J* = 36,0, 13,0 Гц, 3H), 1,55 (дд, *J* = 25,9, 12,9 Гц, 1H). ЖХМС: m/z = 415 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (S)-Бензил-2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5):

Смесь соединения **4** (60 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), (4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)бороновой кислоты (57 мг, 0,22 ммоль, 1,5 экв.), $PdCl_2$(dppf) (11 мг, 0,015 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната калия (40 мг, 0,29 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (5,0 мл) и воде (1,0 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры. Добавляли воду и экстрагировали смесь ЕА. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1) с получением требуемого продукта **5** (66 мг, выход 82,5%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,17 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 7,37 (с, 5H), 7,12 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 7,03 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,80 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,71 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,12 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,02 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,83 (т, *J* = 13,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,42 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 2,02 (д, *J* = 17,3 Гц, 2H), 1,82 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 1,73 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 1,58 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H). ЖХМС: m/z = 553 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (S)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин (6):

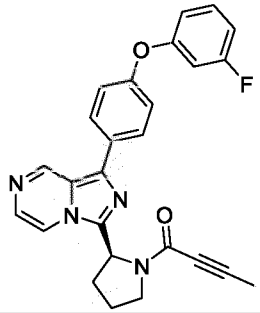
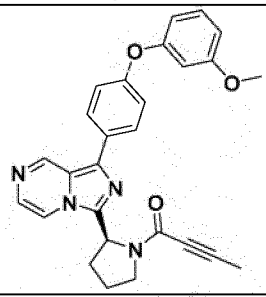
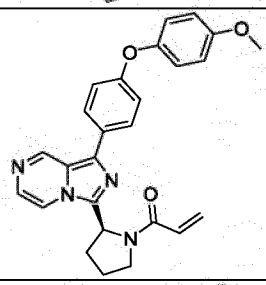
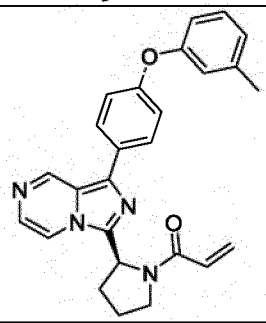
Соединение **5** (66 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) смешивали с раствором HBr в уксусной кислоте (2,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре (22 °C) в течение 2 часов. Добавляли воду и доводили pH раствора до 7 с помощью 2,0 М гидроксида натрия. Смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта **6** (50 мг, выход 100%). ЖХМС: m/z = 419 $[M+H]^+$.

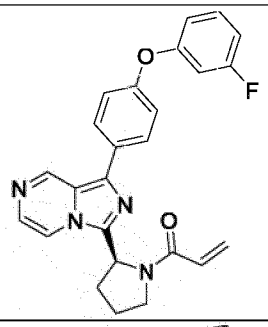
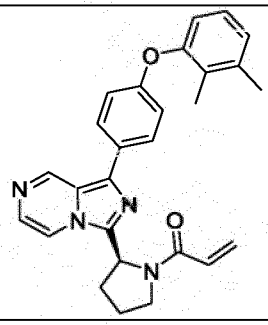
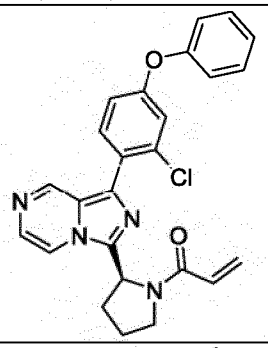
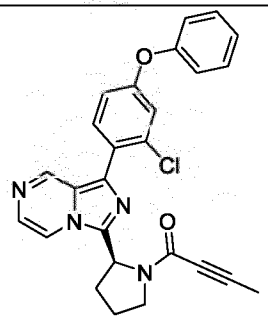
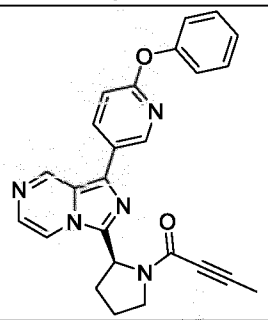
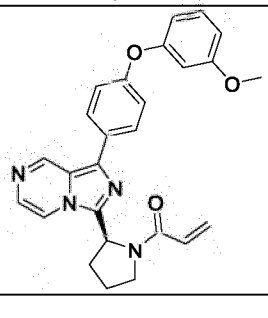
Стадия 7:(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (7):

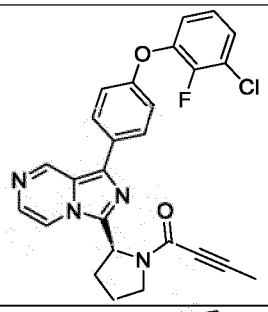
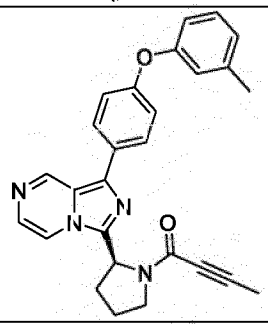
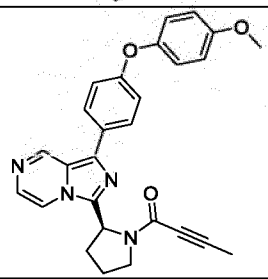
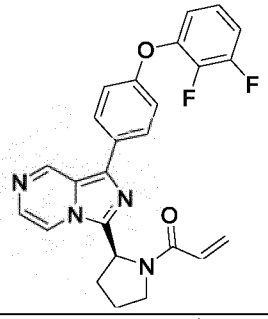
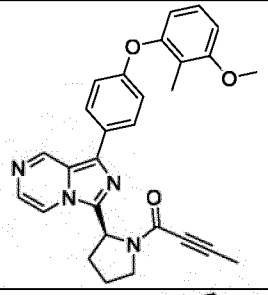
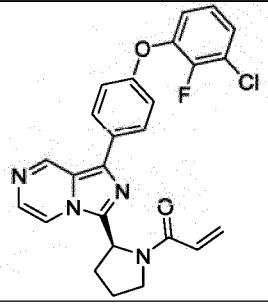
К раствору соединения **6** (25 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (9 мг, 0,09 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли акрилоилхлорид (6 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 20 минут. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой прмоывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением требуемого продукта **7** (6 мг, выход 21,4%).

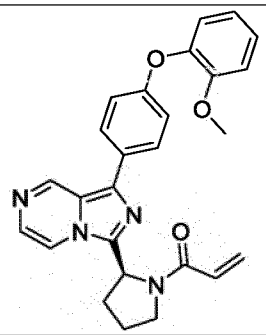
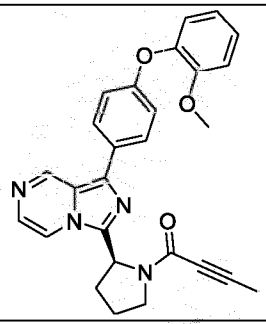
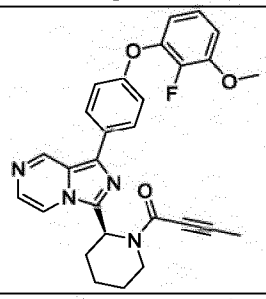
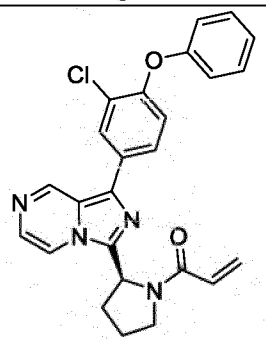
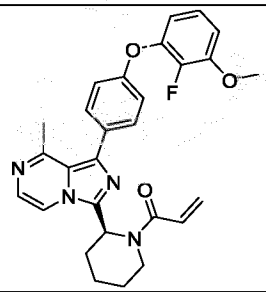
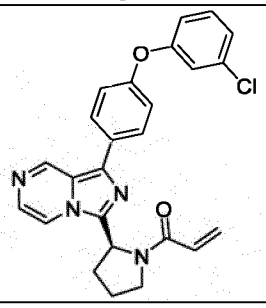
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,91 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,81 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 6,67 – 6,51 (м, 1H), 6,38 (д, J = 16,0 Гц, 2H), 5,77 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,78 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,09 (т, J = 12,8 Гц, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,47 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,84 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 1,76 – 1,50 (м, 3H). ЖХМС: m/z =473 $[M+H]^+$.

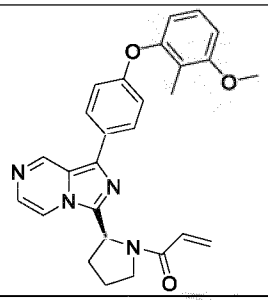
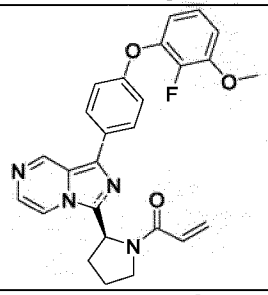
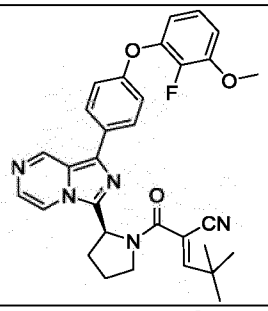
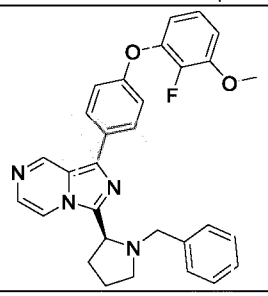
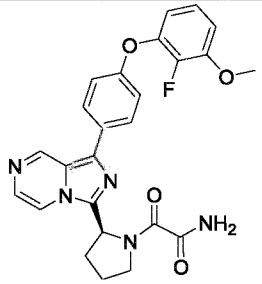
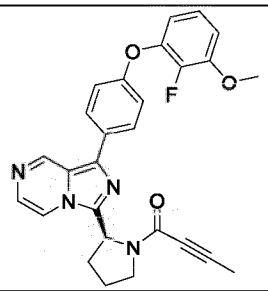
Примеры 7 – 34 получали способами, описанными выше в Примерах 1 – 6:

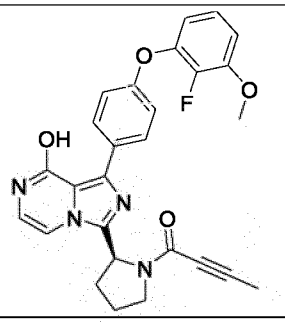
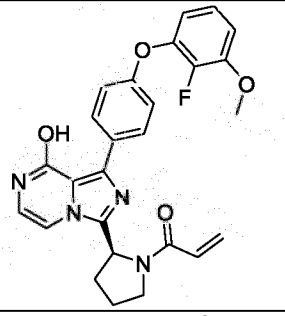
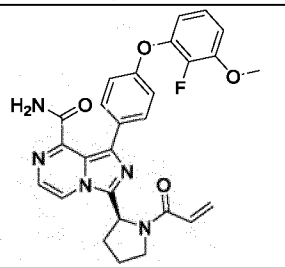
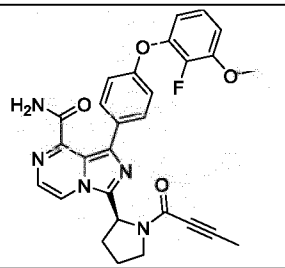
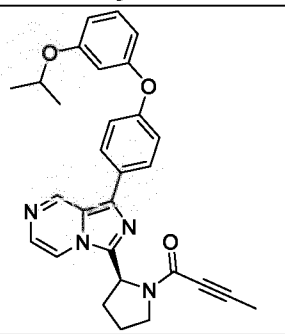
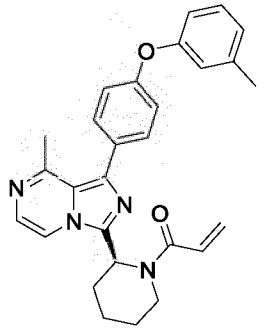
Номер	Структура	МС (расч.) $[M+H]^+$ / МС (найдено)	Название
7		441,16/ 441,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
8		453,18/ 453,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
9		441,18/ 441,2	(S)-1-(2-(1-(4-(4-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
10		425,19/ 425,2	(S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

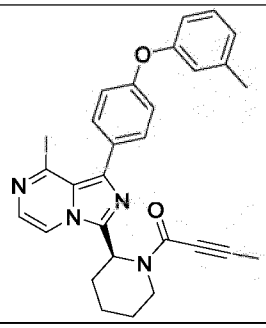
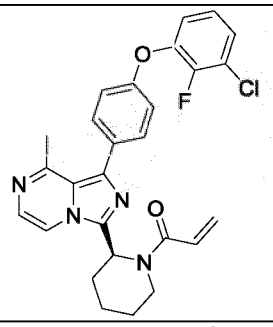
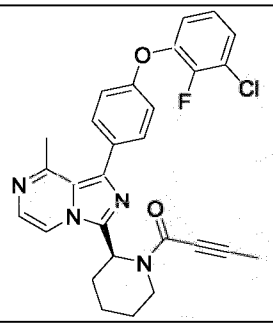
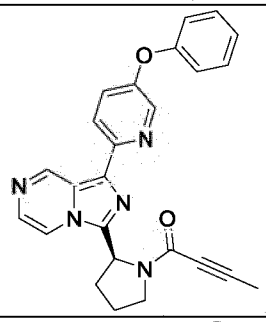
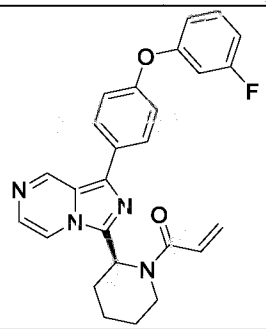
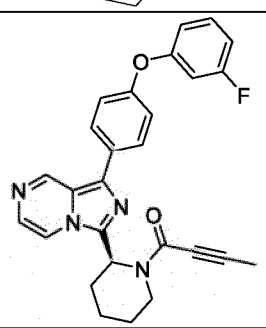
11		429,16/ 429,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
12		439,21/ 439,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2,3-диметилфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
13		445,14/ 445,1	(S)-1-(2-(1-(2-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
14		457,14/ 457,1	(S)-1-(2-(1-(2-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
15		424,17/ 424,2	(S)-1-(2-(1-(6-феноксипиридин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
16		441,18/ 441,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

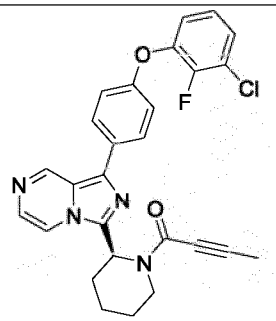
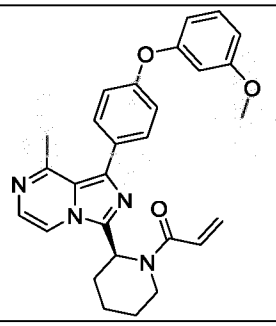
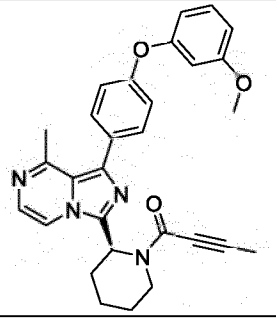
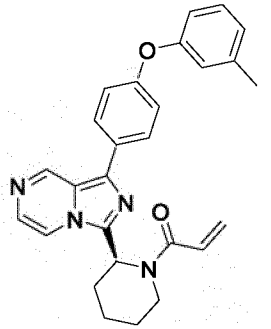
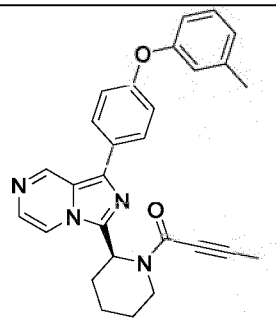
17		475,13/ 475,1	(S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
18		437,19/ 437,2	(S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
19		453,18/ 453,2	(S)-1-(2-(1-(4-(4-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
20		447,16/ 447,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
21		467,20/ 467,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-метокси-2-метилфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
22		463,13/ 463,1	(S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

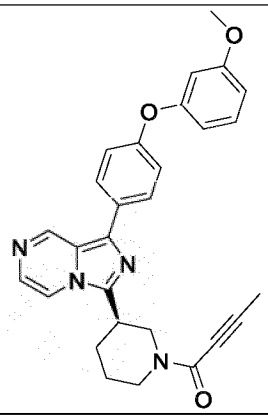
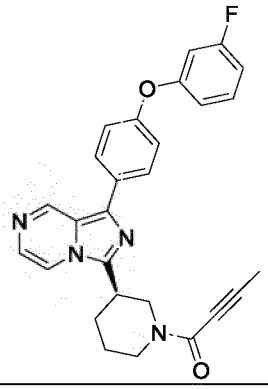
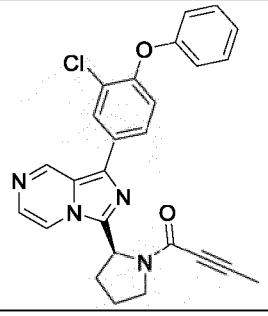
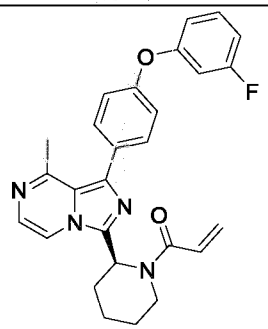
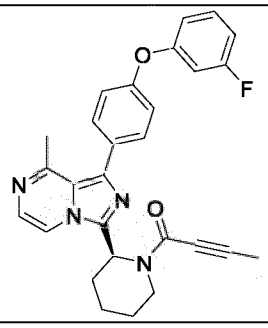
23		441,18/ 441,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
24		453,18/ 453,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
25		485,19/ 485,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
26		445,14/ 445,1	(S)-1-(2-(1-(3-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
27		487,21/ 487,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
28		445,14/ 445,1	(S)-1-(2-(1-(4-(3-хлорфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

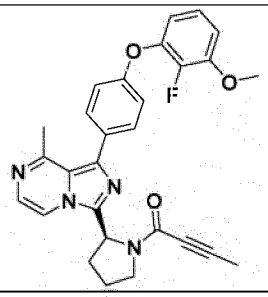
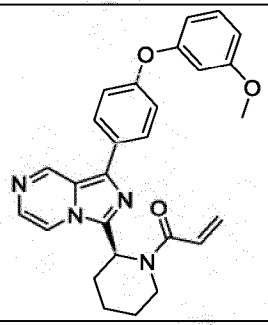
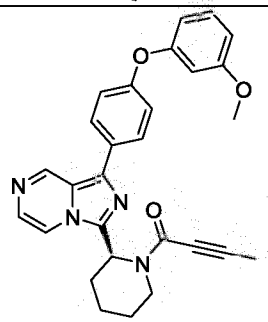
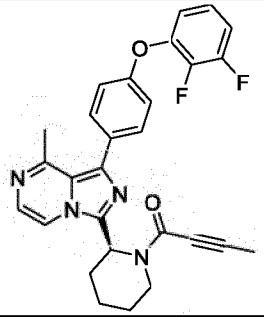
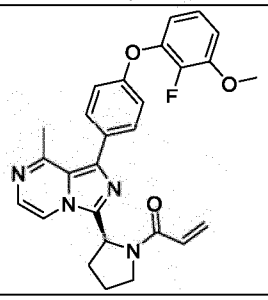
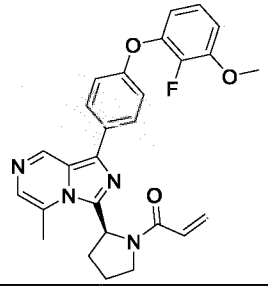
29		455,20/ 455,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-метокси-2-метилфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
30		459,18/ 459,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
31		540,23/ 540,2	(S,E)-2-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил
32		495,21/ 495,2	(S)-3-(1-бензилпирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин
33		476,17/ 476,2	(S)-2-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоацетамид
34		471,18/ 471,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

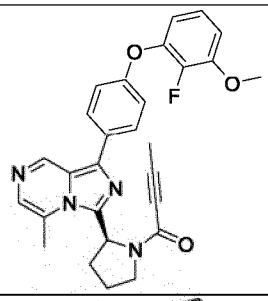
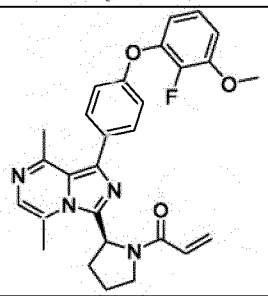
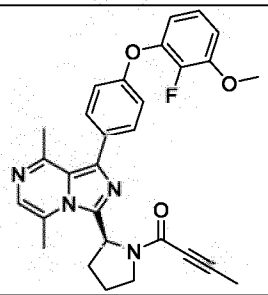
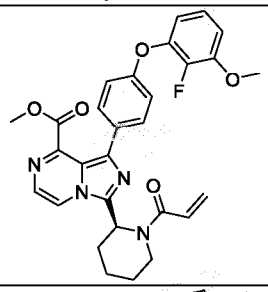
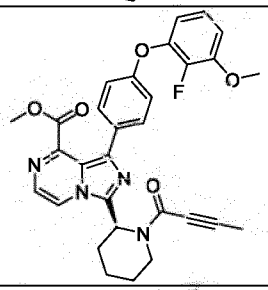
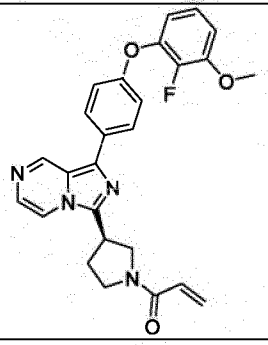
35		487,17/ 487,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
36		475,17/ 475,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
37		502,18/ 502,2	(S)-3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксамид
38		514,18/ 514,2	(S)-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксамид
39		481,22/ 481,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-изопропоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
40		453,22/ 453,2	(S)-1-(2-(8-метил-1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

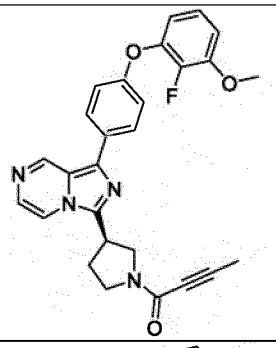
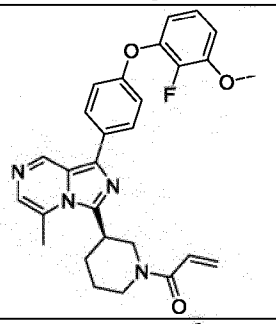
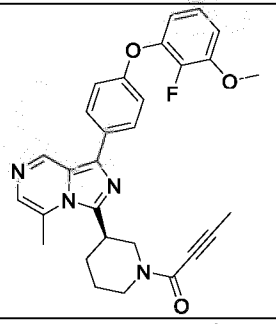
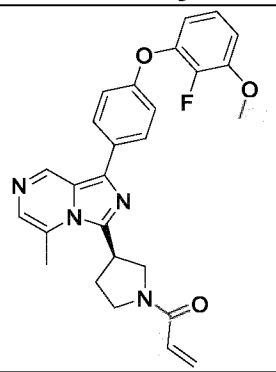
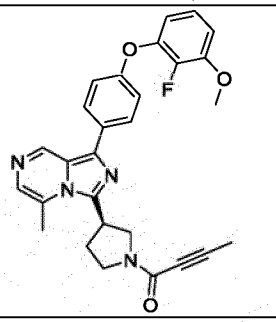
41		465,22/ 465,2	(S)-1-(2-(8-метил-1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
42		491,16/ 491,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
43		503,16/ 503,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
44		424,17/ 424,2	(S)-1-(2-(1-(5-феноксипиридин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
45		443,18/ 443,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
46		455,18/ 455,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

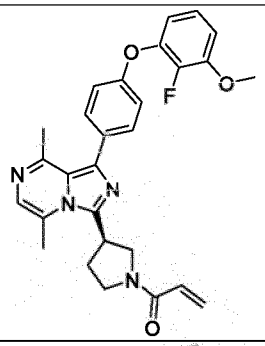
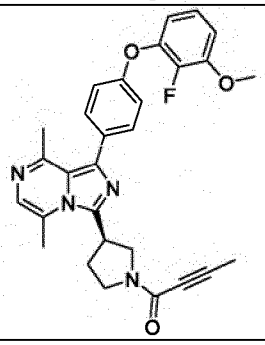
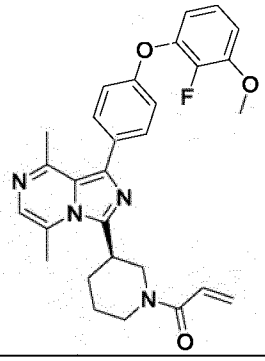
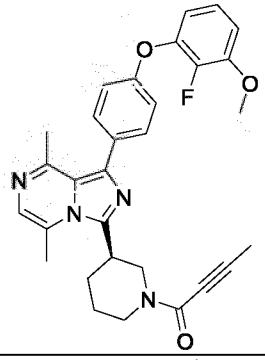
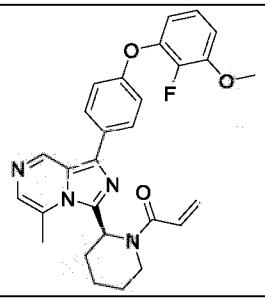
47		489,14/ 489,1	(S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
48		469,22/ 469,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
49		481,22/ 481,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
50		439,21/ 439,2	(S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
51		451,21/ 451,2	(S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

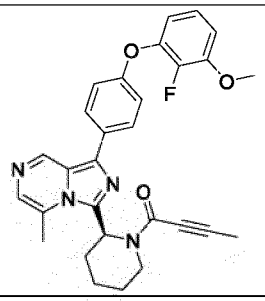
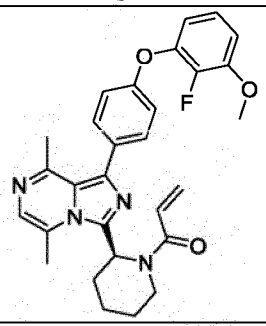
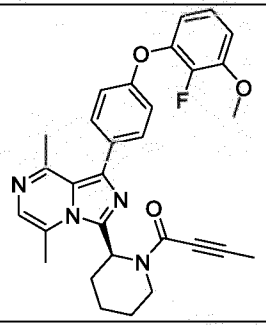
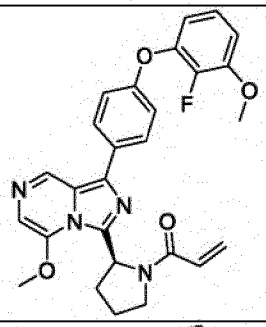
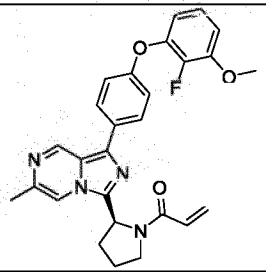
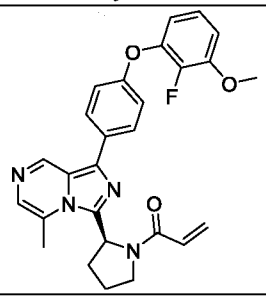
52		467,20/ 467,2	(R)-1-(3-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
53		455,18/ 455,2	(R)-1-(3-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
54		457,14/ 457,1	(S)-1-(2-(1-(3-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
55		457,20/ 457,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
56		469,20/ 469,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

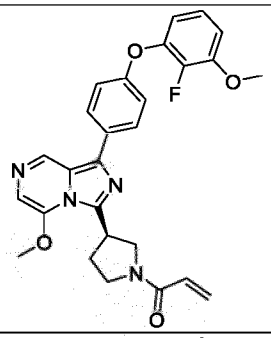
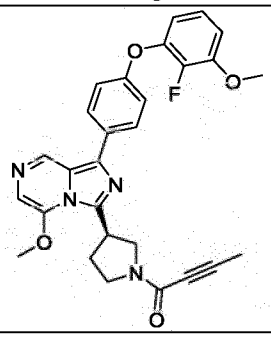
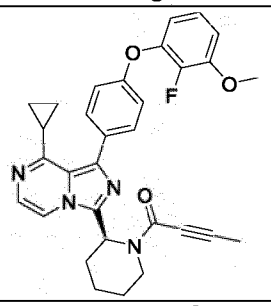
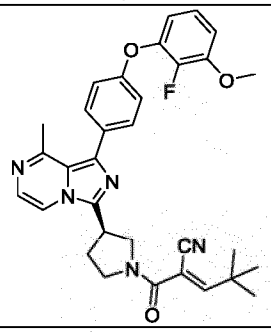
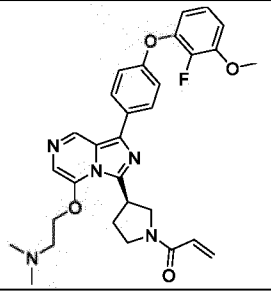
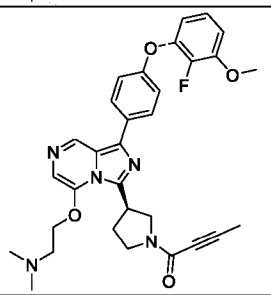
57		485,19/ 485,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
58		455,20/ 455,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
59		467,20/ 467,2	(S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
60		487,19/ 487,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
61		473,19/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
62		473,19/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

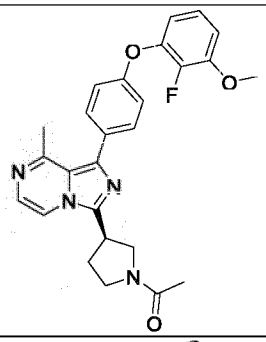
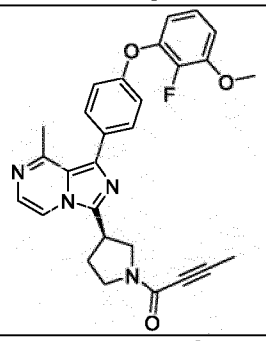
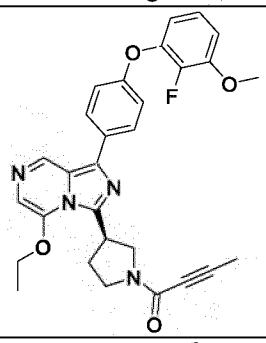
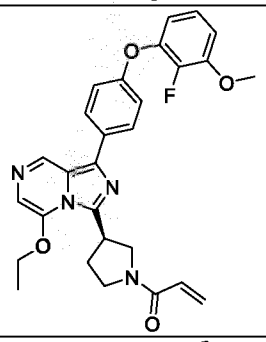
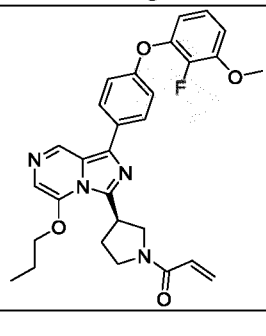
63		485,19/ 485,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
64		487,21/ 487,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
65		499,21/ 499,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
66		531,20/ 531,2	метил-(S)-3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксилат
67		543,20/ 543,2	метил-(S)-3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксилат
68		459,18/ 459,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

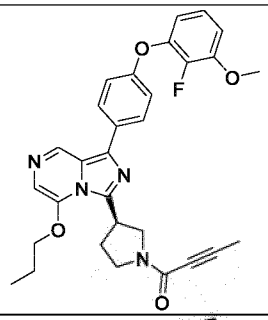
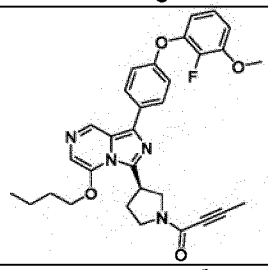
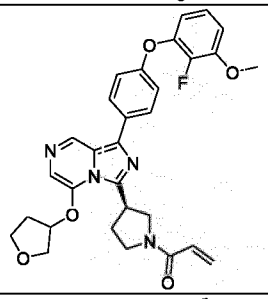
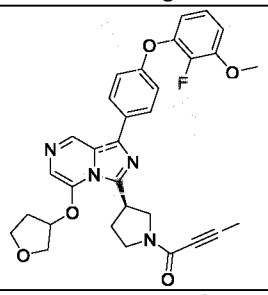
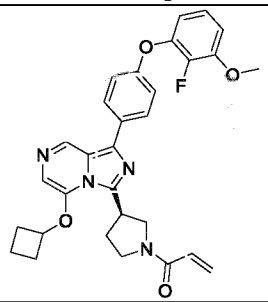
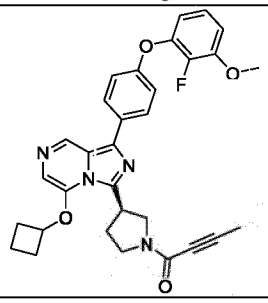
69		471,18/ 471,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
70		487,21/ 487,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
71		499,21/ 499,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
72		473,19/ 473,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
73		485,19/ 485,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

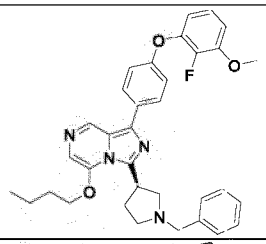
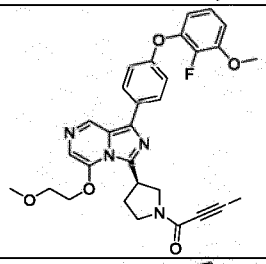
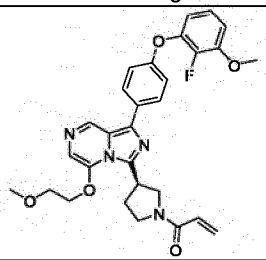
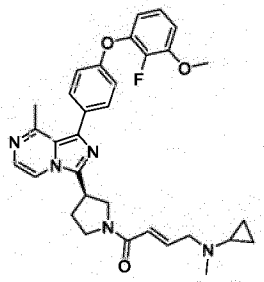
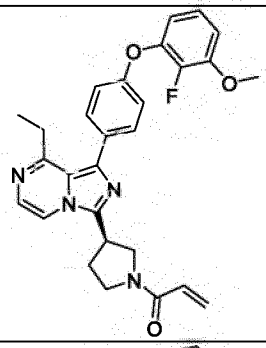
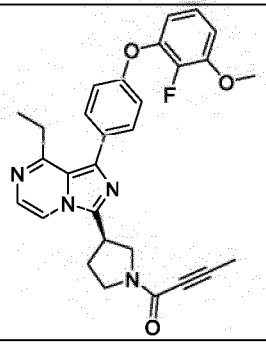
74		487,20/ 487,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
75		499,20/ 499,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
76		501,20/ 501,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
77		413,20/ 413,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
78		487,20/ 487,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

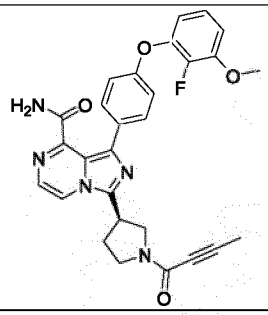
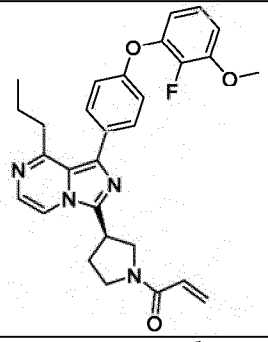
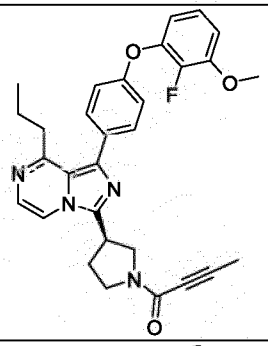
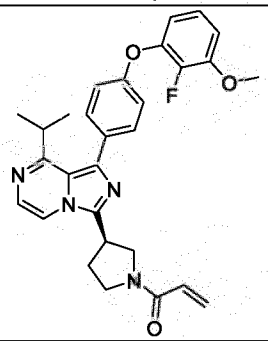
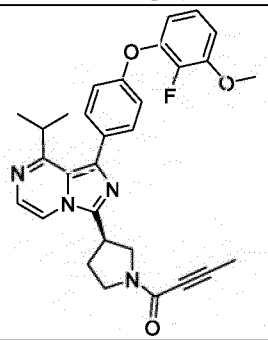
79		499,20/ 499,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
80		501,20/ 501,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
81		513,20/ 513,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
82		489,20/ 489,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
83		473,20/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-6-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
84		473,20/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

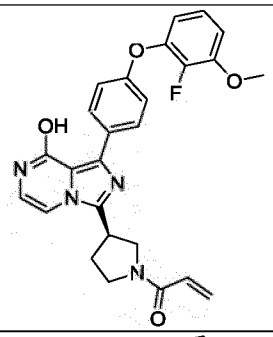
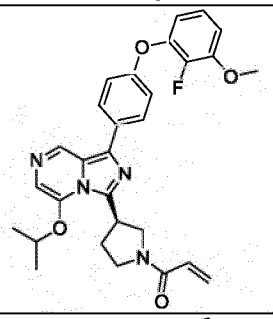
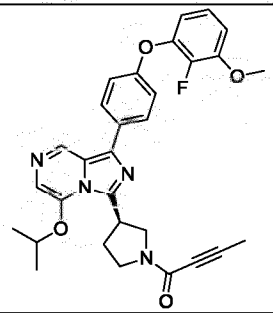
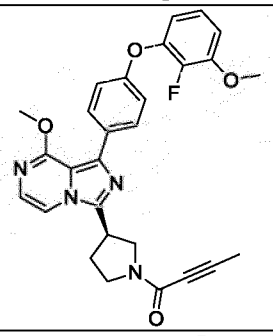
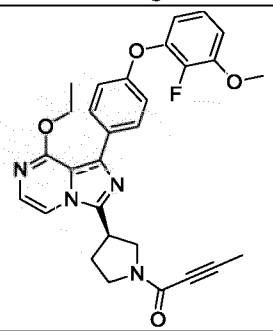
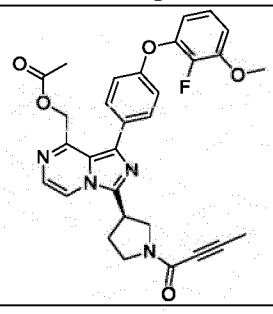
85		489,19/ 489,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
86		501,19/ 501,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
87		425,22/ 425,2	(S)-1-(2-(8-циклопропил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
88		554,25/ 554,2	(R,E)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил
89		546,24/ 546,2	(R)-1-(3-(5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
90		558,24/ 558,2	(R)-1-(3-(5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

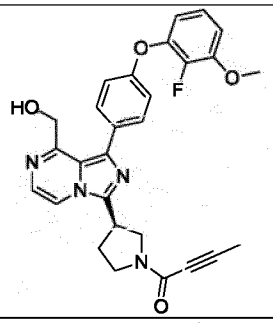
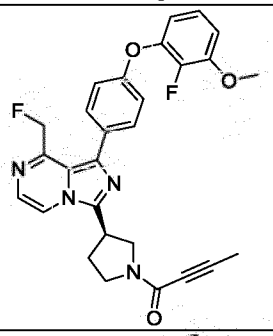
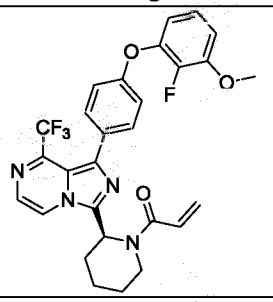
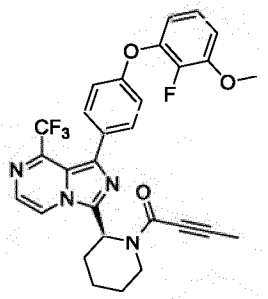
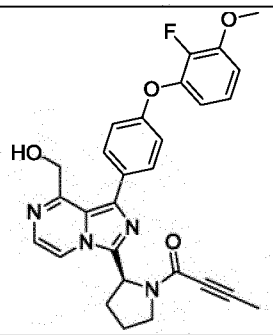
91		461,19/ 461,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он
92		485,19/ 485,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
93		515,20/ 515,2	(R)-1-(3-(5-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
94		503,20/ 503,2	(R)-1-(3-(5-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
95		517,22/ 517,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-пропоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

96		529,22/ 529,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-пропоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
97		543,23/ 543,2	(R)-1-(3-(5-бутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
98		545,21/ 545,2	1-((3R)-3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
99		557,21/ 557,2	1-((3R)-3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
100		529,22/ 529,2	(R)-1-(3-(5-циклобутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
101		541,22/ 541,2	(R)-1-(3-(5-циклобутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

102		567,27/ 567,2	(R)-3-(1-бензилпирролидин-3-ил)-5-бутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин
103		545,21/ 545,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
104		533,21/ 533,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
105		556,26/ 556,2	(R,E)-4-(циклопропил(метил)амино)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он
106		487,21/ 487,2	(R)-1-(3-(8-этил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
107		499,21/ 499,2	(R)-1-(3-(8-этил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

108		514,18/ 514,2	(R)-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксамид
109		501,22/ 501,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-пропилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
110		513,22/ 513,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-пропилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
111		501,22/ 501,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-изопропилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
112		513,22/ 513,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-изопропилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

113		475,17/ 475,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
114		517,22/ 517,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-изопропоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
115		429,22/ 429,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-изопропоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
116		501,19/ 501,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
117		415,20/ 415,2	(R)-1-(3-(8-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
118		543,20/ 543,2	(R)-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-ил)метилацетат

119		501,19/ 501,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
120		503,18/ 503,2	(R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(фторметил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
121		541,18/ 541,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
122		553,18/ 553,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
123		501,19/ 501,2	(S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

Пример 124

(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-Дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (124)

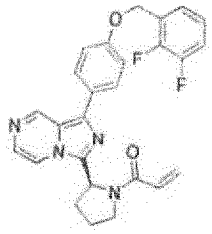
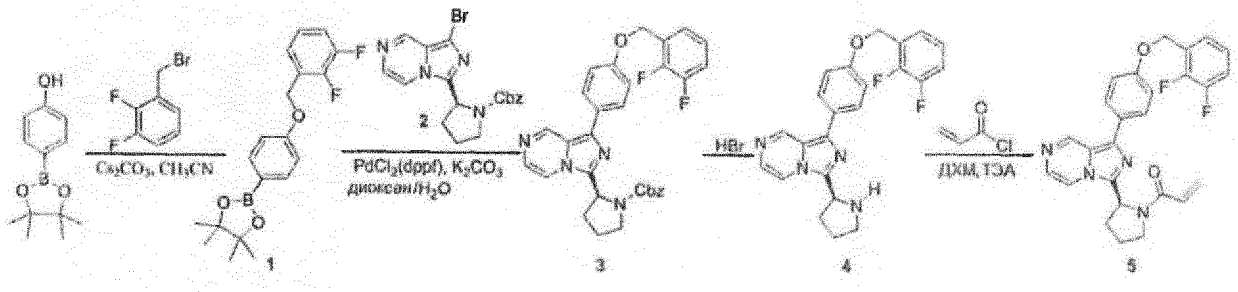


Схема 7:



Стадия 1: 2-(4-((2,3-Дифторбензил)окси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1):

Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (440 мг, 2 ммоль, 1,0 экв.), 1-(бромметил)-2,3-дифторбензола (414 мг, 2 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (975 мг, 3 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле (15,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Раствор концентрировали и добавляли воду. Смесь экстрагировали ЕА. Органический слой промывали бикарбонатом натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта **1** (835 мг).

Стадия 2: (S)-Бензил-2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (3):

Смесь соединения 1 (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), **2** (130 мг, 0,375 ммоль, 1,5 экв.), $PdCl_2(dppf)$ (18 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната калия (69 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (5,0 мл) и воде (1,0 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры. Добавляли воду и экстрагировали смесь ЕА. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1) с получением требуемого продукта **3** (100 мг, выход 74,1%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,08 (д, J = 33,8 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,60 – 7,39 (м, 2H), 7,32 (с, 4H), 7,10 (с, 6H), 6,89 (с, 1H), 5,45 – 4,71 (м, 6H), 3,92 – 3,51 (м, 2H), 2,78 – 2,22 (м, 3H), 2,11 (д, J = 36,8 Гц, 1H). ЖХМС: m/z = 541 $[M+H]^+$.

Стадия 3:(S)-1-(4-((2,3-Дифторбензил)окси)фенил)-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин (4):

Раствор соединения **3** (100 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) смешивали с 33% раствором HBr в уксусной кислоте (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре (22 °С) в течение 2 часов. Добавляли воду и экстрагировали смесь ДХМ. pH водной фазы доводили до 8 с помощью 2,0 М гидроксида натрия. Смесь экстрагировали ДХМ и промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения 4 (58 мг, выход 75,2%). ЖХМС: m/z = 407 $[M+H]^+$.

Стадия 4:(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-Дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (5):

К раствору соединения **4** (29 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (14 мг, 0,14 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли акрилоилхлорид (6,3 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 20 минут. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Его сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением соединения **5** (23,0 мг, выход 71,9%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,11 (с, 1H), 8,33 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,55 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,00 (м, 4H), 6,45 (дд, J = 16,8, 10,2 Гц, 1H), 6,39 – 6,24 (м, 1H), 5,68 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 5,61 – 5,43 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,90 (дд, J = 13,3, 8,9 Гц, 1H), 3,74 (дд, J = 17,0, 7,9 Гц, 1H), 2,84 (дд, J = 19,4, 8,0 Гц, 1H), 2,56 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 2,31 (тд, J = 16,2, 8,1 Гц, 1H), 2,26 – 2,08 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 125

(S)-1-(2-(1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (125)

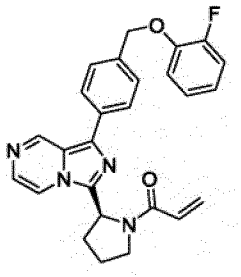
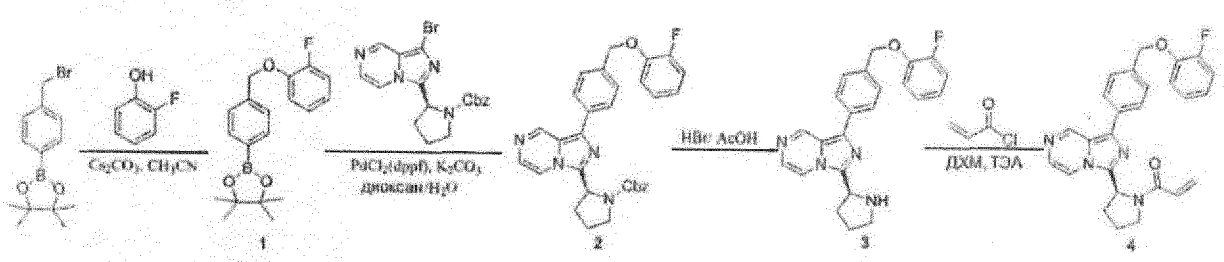


Схема 8:



Стадия 1: 2-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1):

Суспензию 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,0 г, 3,37 ммоль, 1,0 экв.), 2-фторфенола (415 мг, 3,70 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната цезия (1,43 г, 4,38 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь смешивали с водой (50 мл) и экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали бикарбонатом натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта **1** (1,3 г), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,81 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,11-7,06 (м, 1H), 6,99-6,88 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 1,34 (с, 12H).

Стадия 2: (S)-бензил-2-(1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (2):

Смесь соединения **1** (148 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.), (S)-бензил-2-(1-бромимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.), $PdCl_2$(dppf) (22 мг) и карбоната калия (83 мг, 0,60 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2,0 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры. Добавляли воду и экстрагировали смесь ЕА. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=2:1-1:2) с получением требуемого продукта **2** (110 мг, выход 72%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,18-9,09 (м, 1H), 8,25 (с, 0,5H), 7,91 (с, 2H), 7,66-7,46 (м, 4H), 7,33-7,26 (м, 3H), 7,25-7,02 (м, 4H), 6,98-6,90 (м, 2H), 5,33-5,21 (м, 3H), 5,20-4,81 (м, 2H), 3,78-3,67 (м, 2H), 2,54-2,35 (м, 3H), 2,08-2,07 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 509 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (S)-1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин (3):

Раствор соединения **2** (107 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) смешивали с 33% раствором HBr в уксусной кислоте (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре

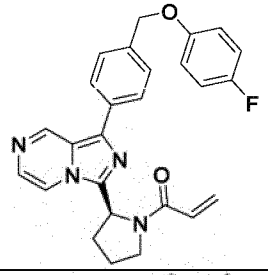
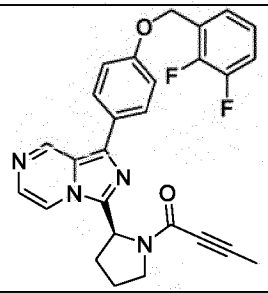
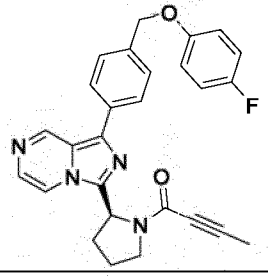
(22 °C) в течение 1 часа. Добавляли воду и экстрагировали смесь ДХМ. pH водной фазы доводили до 8 с помощью гидроксида аммония. Смесь экстрагировали ДХМ и промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **3** (65 мг), которое использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z = 375 $[M+H]^+$.

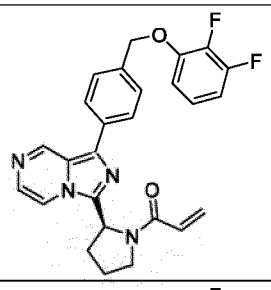
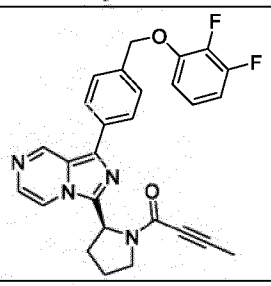
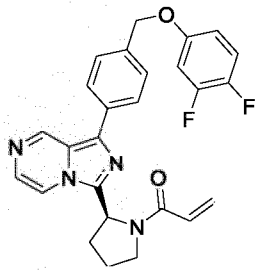
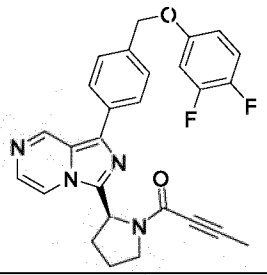
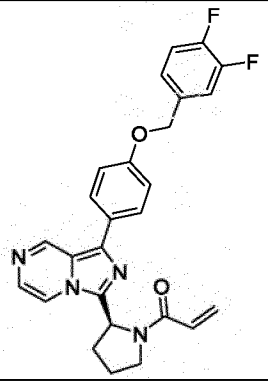
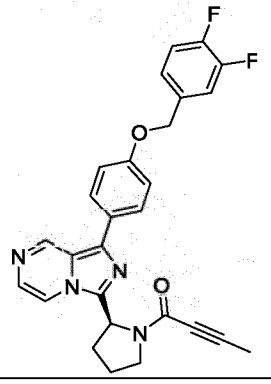
Стадия 4: (S)-1-(2-(1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (4):

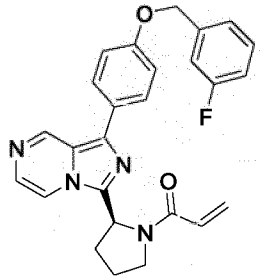
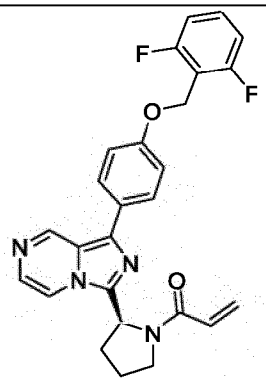
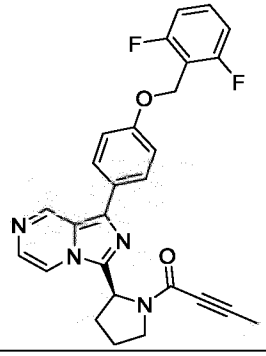
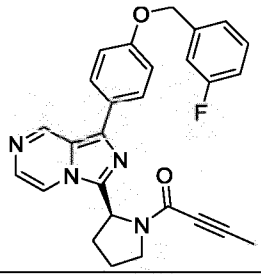
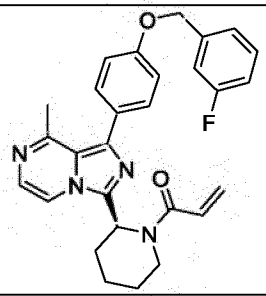
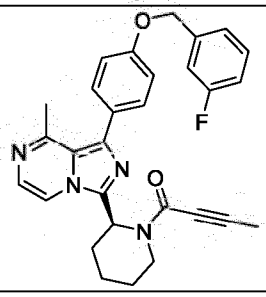
К раствору соединения **3** (32 мг, 0,084 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (0,02 мл) в ДХМ (5,0 мл) добавляли акрилоилхлорид (7,6 мг, 0,084 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 30 минут. Смесь гасили метанолом (2,0 мл) и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением соединения **4** (10,4 мг, выход 28%).

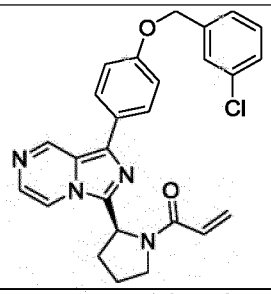
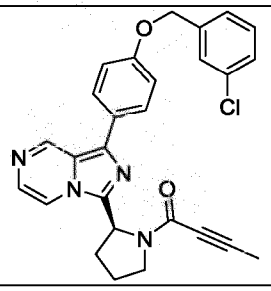
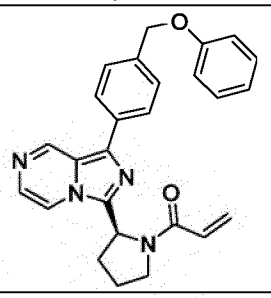
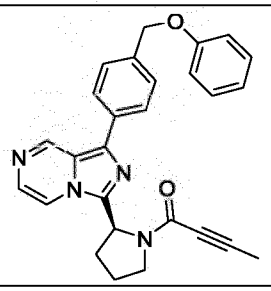
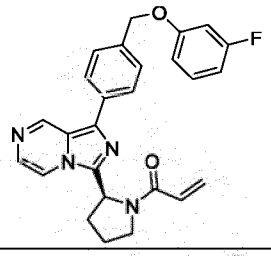
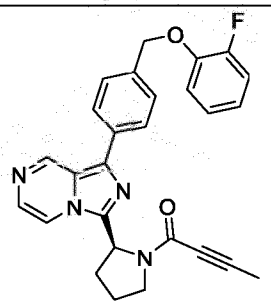
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,17 (с, 1H), 8,36 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,59-7,53 (м, 3H), 7,12-7,01 (м, 3H), 6,90-6,62 (м, 1H), 6,48-6,42 (м, 1H), 6,33-6,29 (м, 1H), 5,69-5,66 (м, 1H), 5,56-5,53 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,90-3,88 (м, 1H), 3,74-3,72 (м, 1H), 2,91-2,82 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,38-2,25 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 429 $[M+H]^+$.

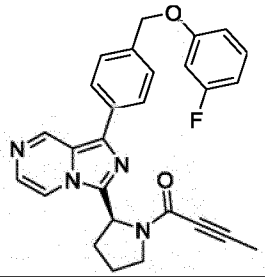
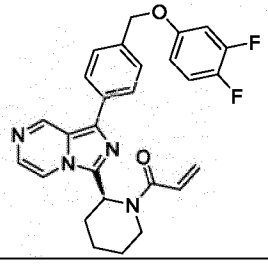
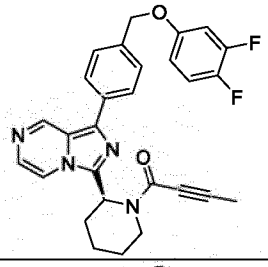
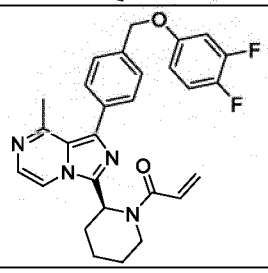
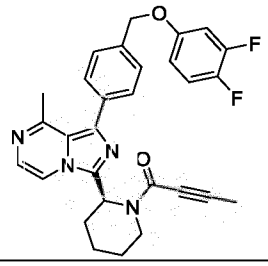
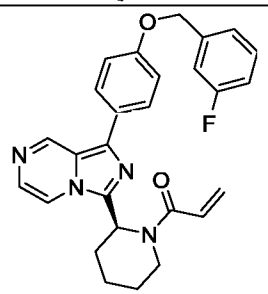
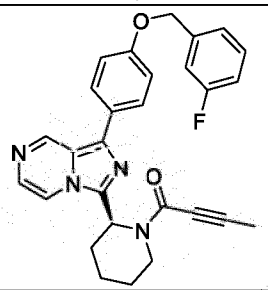
Примеры 126 – 163 получали способами, описанными выше для Примеров 124 и 125:

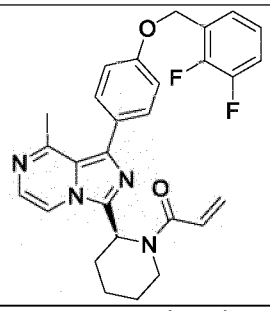
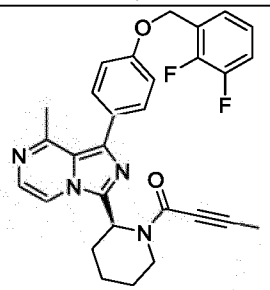
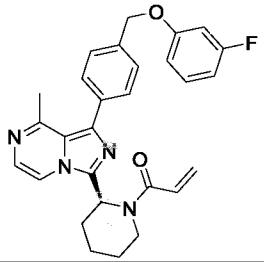
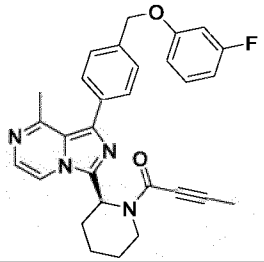
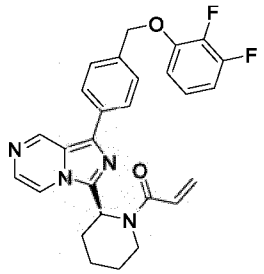
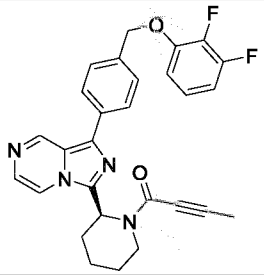
Номер	Структура	МС (расч.) $[M+H]^+$ / МС (найдено)	Название
126		443,18/ 443,2	(S)-1-(2-(1-(4-((4-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
127		473,17/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
128		455,18/ 455,2	(S)-1-(2-(1-(4-((4-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

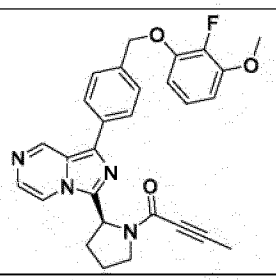
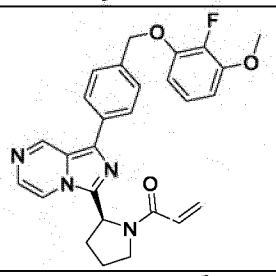
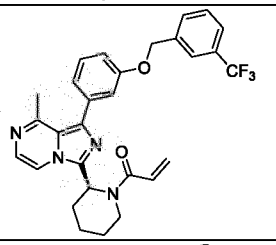
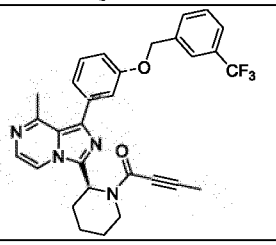
129		461,17/ 461,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
130		473,17/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
131		461,17/ 461,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
132		473,17/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
133		461,17/ 461,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
134		473,17/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

135		443,18/ 443,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
136		461,17/ 461,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,6-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
137		473,17/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,6-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
138		455,18/ 455,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
139		471,21/ 471,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
140		483,21/ 483,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

141		459,15/ 459,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-хлорбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
142		471,15/ 471,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-хлорбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
143		425,19/ 425,2	(S)-1-(2-(1-(4-(феноксиметил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
144		437,19/ 437,2	(S)-1-(2-(1-(4-(феноксиметил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
145		443,18/ 443,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
146		455,18/ 455,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

147		455,18/ 455,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
148		475,19/ 475,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
149		487,19/ 487,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
150		489,20/ 489,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
151		501,20/ 501,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
152		457,20/ 457,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
153		469,20/ 469,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

154		489,20/ 489,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
155		501,20/ 501,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
156		471,21/ 471,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
157		483,21/ 483,2	(S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
158		475,19/ 475,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
159		487,19/ 487,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

160		485,19/ 485,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2-фтор-3-метоксифенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
161		473,19/ 473,2	(S)-1-(2-(1-(4-((2-фтор-3-метоксифенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
162		521,21/ 521,2	(S)-1-(2-(8-метил-1-(3-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
163		533,21/ 533,2	(S)-1-(2-(8-метил-1-(3-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он

Пример 164

(S)-4-(3-(1-(Бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)бензамид (164)

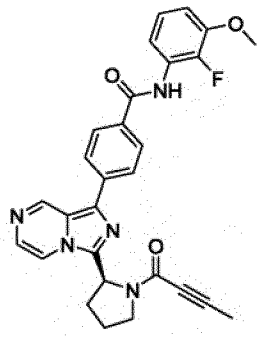
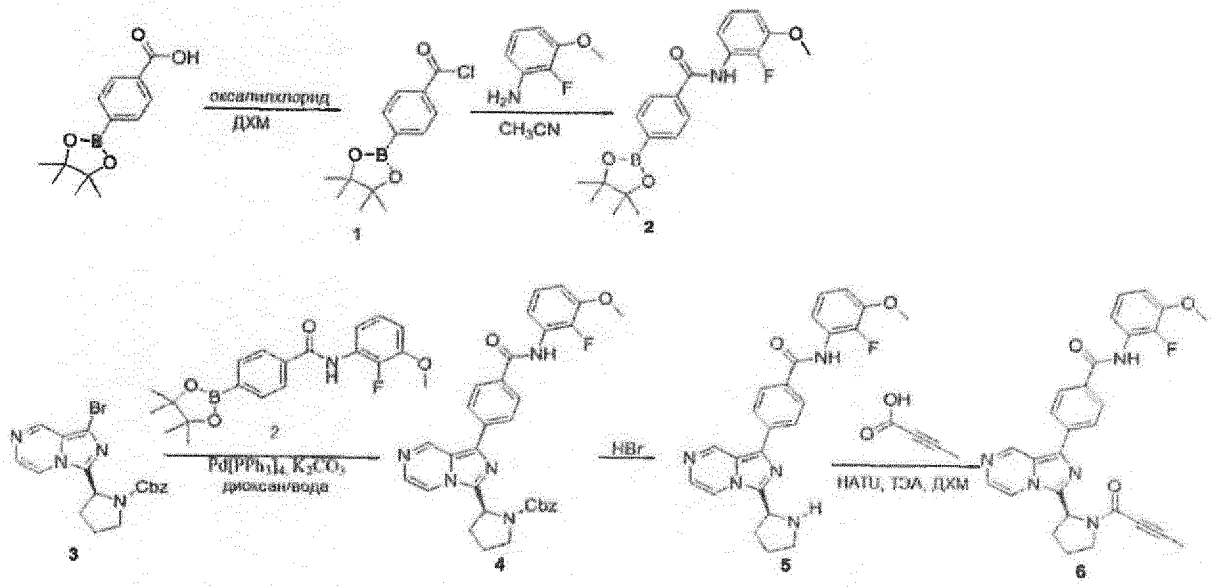


Схема 9:



Стадия 1: 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоилхлорид (1):

К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (1,0 г, 4,03 ммоль, 1,0 экв.) и 2 капель ДМФА в ДХМ (20 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (1,0 мл, 10,08 ммоль, 2,5 экв.) в течение 40 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Раствор концентрировали с получением требуемого продукта **1** (1,2 г), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: N-(2-фтор-3-метоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)бензамид (2):

К раствору соединения **1** (697 мг, 2,61 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (10,0 мл) добавляли 2-фтор-3-метоксианилин (406 мг, 2,88 ммоль, 1,1 экв.) в CH_3CN (10,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Объем реакционной смеси уменьшали до 1/3 и добавляли 3% раствор лимонной кислоты (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ и промывали органический слой 3% раствором лимонной кислоты и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта **2** в виде белого твердого вещества (0,93 г, выход 61,8%), которое использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3: (S)-Бензил-2-(1-(4-((2-фтор-3-метоксифенил)карбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (4):

Смесь соединения 2 (352 мг, 0,95 ммоль, 2,0 экв.), соединения **3** (190 мг, 0,475 ммоль, 1,0 экв.), $Pd[PPh_3]_4$ (40 мг) и карбоната цезия (361 мг, 0,95 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (7,0 мл) и воде (1,0 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры и добавляли воду. Смесь экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным

солевым раствором. Раствор сушили на безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1) с получением требуемого продукта **4** (340 мг). ЖХМС: m/z = 566 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (S)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)-4-(3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)бензамид (5):

Раствор соединения **4** (340 мг) в ДХМ (10,0 мл) смешивали с 33% раствором HBr в уксусной кислоте (2,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре (20 °C) в течение 2 часов. Добавляли воду и экстрагировали смесь ДХМ. pH водной фазы доводили до 8 с помощью 2,0 М гидроксида натрия. Смесь экстрагировали ДХМ и промывали объединенные органические слои водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта **5** (140 мг, выход 68,4%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,27 (с, 1H), 8,16-8,02 (м, 7H), 7,57 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,24-3,22 (м, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,32-2,27 (м, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H). ЖХМС: m/z = 432 $[M+H]^+$.

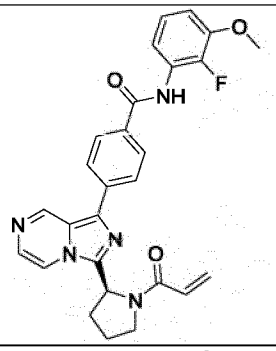
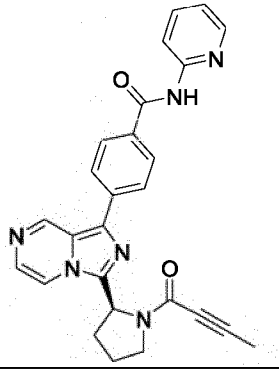
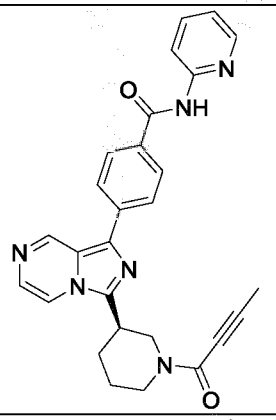
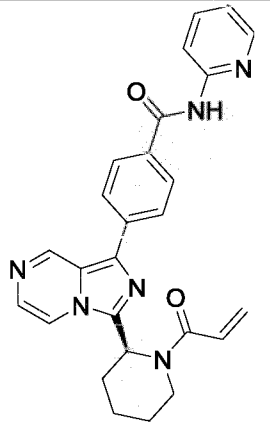
Стадия 5: (S)-4-(3-(1-(Бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)бензамид (6):

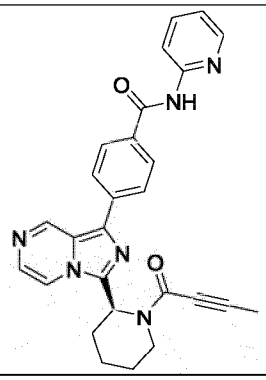
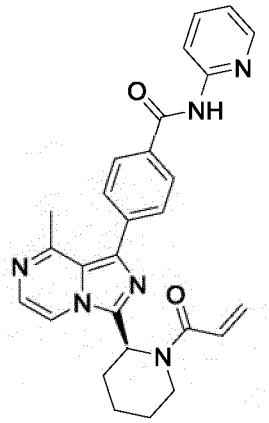
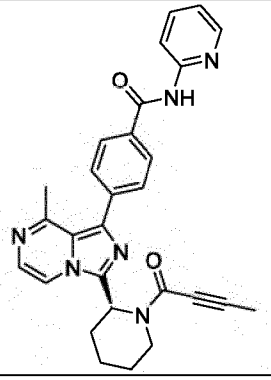
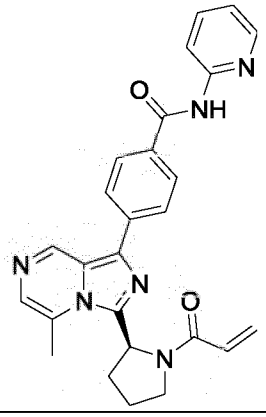
К раствору соединения **5** (20 мг, 0,046 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (14 мг, 0,139 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) добавляли бут-2-иновую кислоту (3,9 мг, 0,046 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (17,6 мг, 0,046 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 40 минут. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением требуемого продукта **6** (11 мг, выход 47,7%).

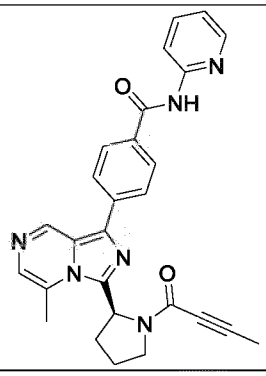
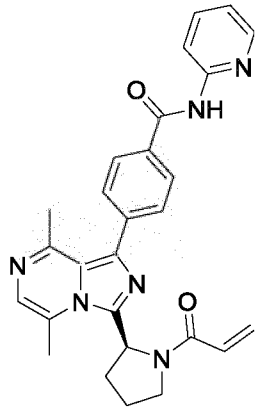
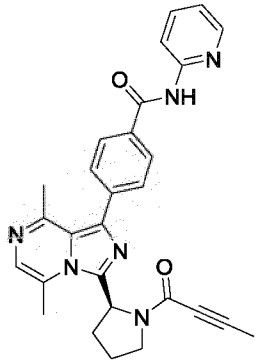
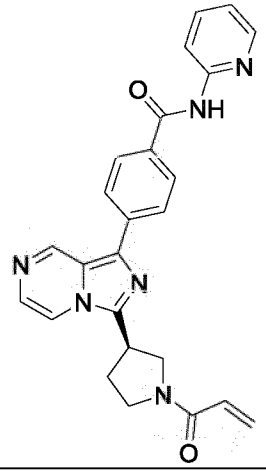
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,23 (с, 1H), 8,37 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10-7,99 (м, 5H), 7,61 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 5,51-5,49 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,90- 3,86 (м, 2H), 2,75-2,66 (м, 2H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,17-2,14 (м, 1H), 1,98 (с, 2,5H), 1,64 (с, 0,5H). ЖХМС: m/z = 498 $[M+H]^+$.

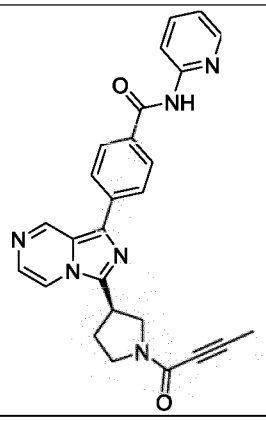
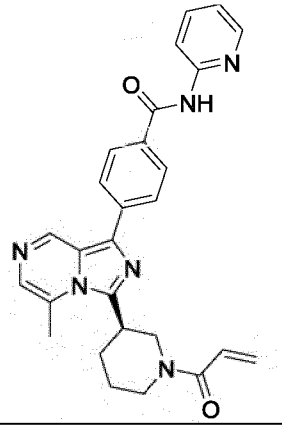
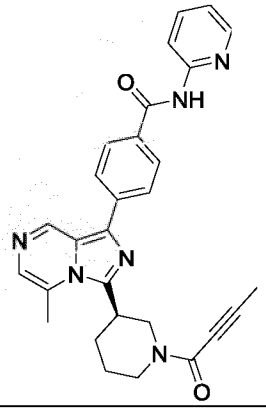
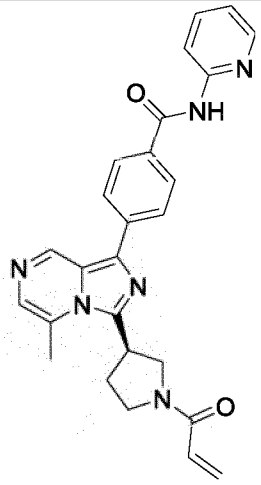
Примеры 165 и 215 получали способом, описанным для примера 164:

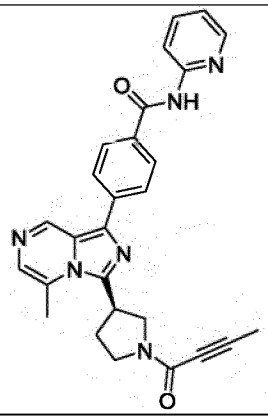
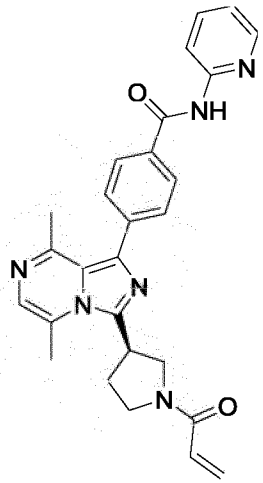
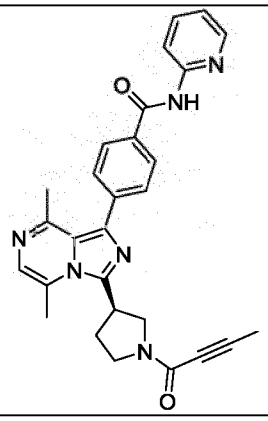
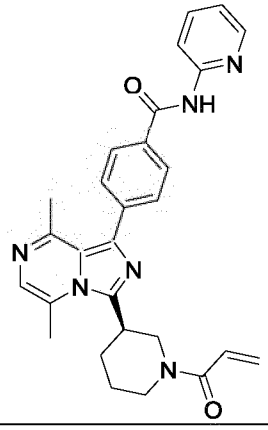
Номер	Структура	МС (расч.) $[M+H]^+$ / МС (найдено)	Название

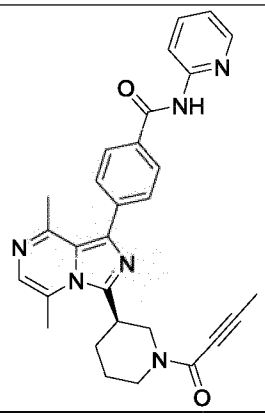
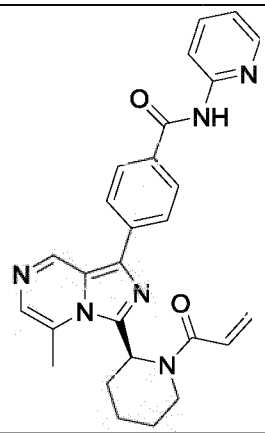
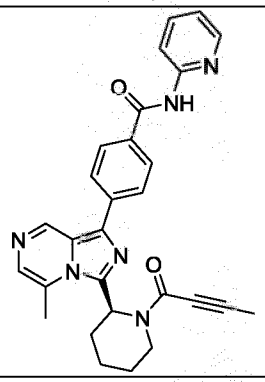
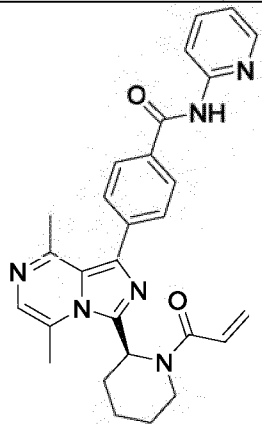
165		486,19/ 486,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)бензамид
166		451,18/ 451,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
167		465,20/ 465,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
168		453,20/ 453,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

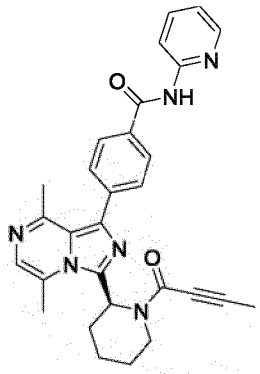
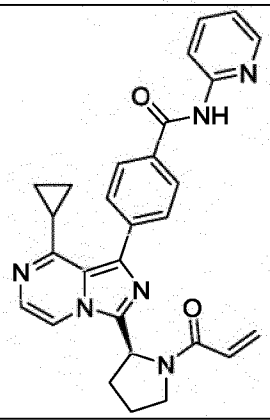
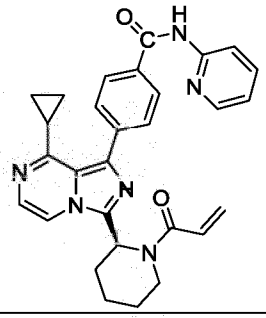
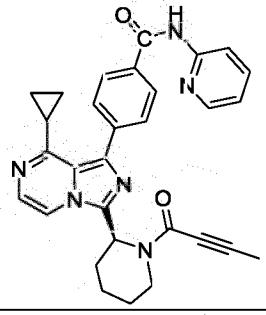
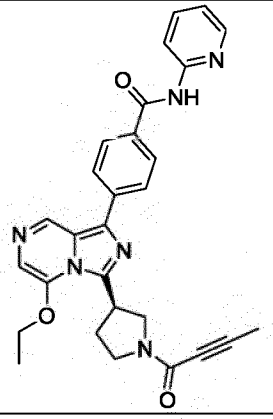
169		465,20/ 465,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
170		467,21/ 467,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
171		479,21/ 479,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
172		453,20/ 453,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

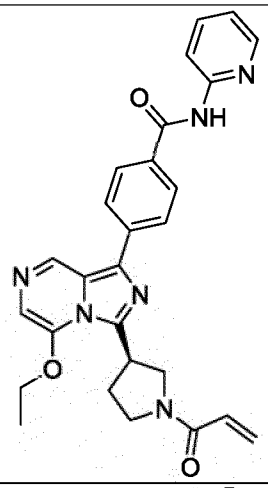
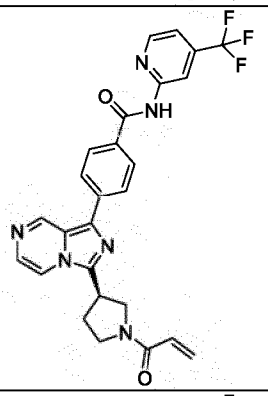
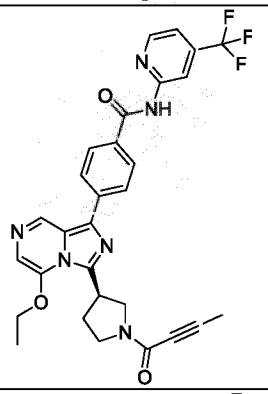
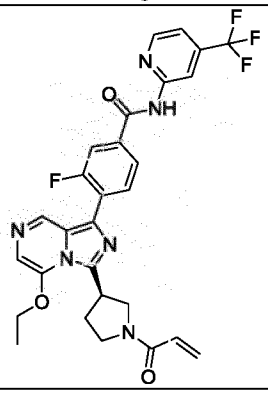
173		465,20/ 465,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
174		467,21/ 467,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
175		479,21/ 479,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
176		439,18/ 439,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

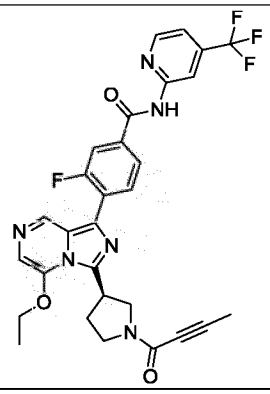
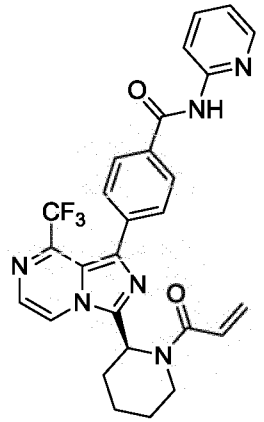
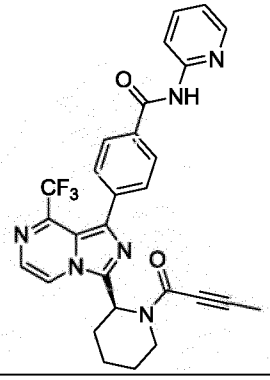
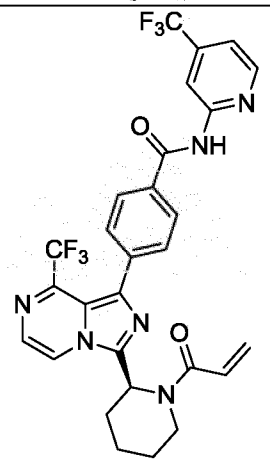
177		451,18/ 451,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
178		467,21/ 467,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
179		479,21/ 479,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
180		453,20/ 453,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

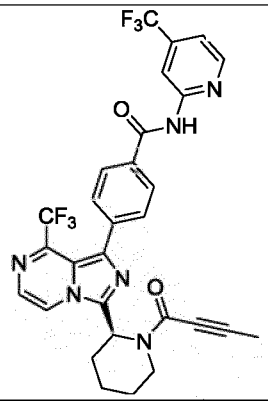
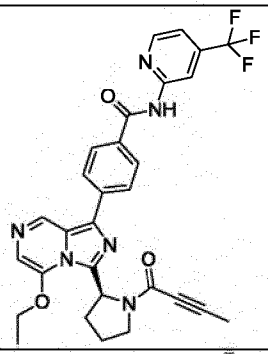
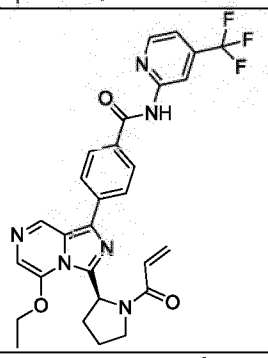
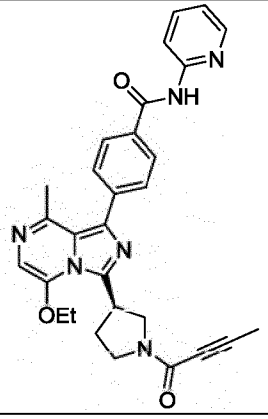
181		465,20/ 465,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
182		467,20/ 467,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
183		479,20/ 479,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
184		481,20/ 481,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

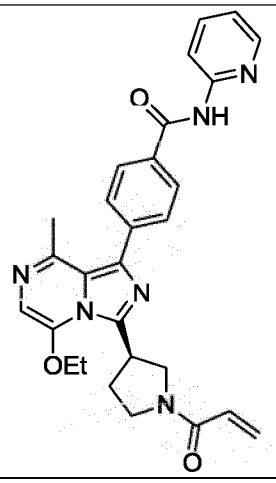
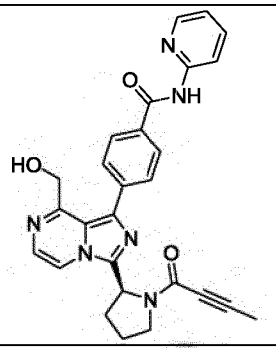
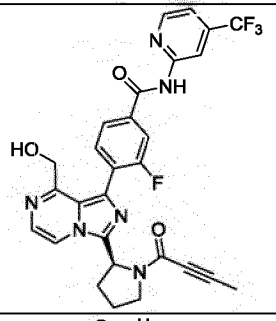
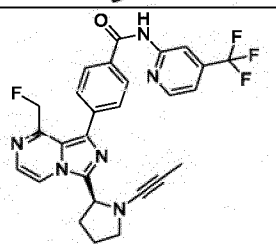
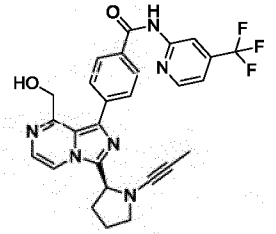
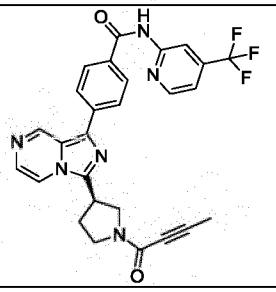
185		493,20/ 493,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
186		467,20/ 467,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
187		479,20/ 479,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
188		481,20/ 481,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

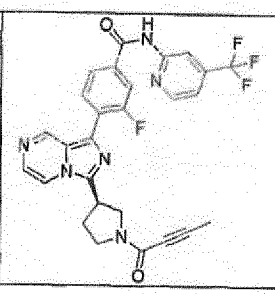
189		493,20/ 493,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
190		479,21/ 479,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
191		493,23/ 493,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
192		505,23/ 505,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
193		495,21/ 495,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

194		483,21/ 483,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
195		507,17/ 507,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
196		563,19/ 563,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
197		569,18/ 569,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид

198		581,18/ 581,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
199		521,18/ 521,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
200		533,18/ 533,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
201		589,17/ 589,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид

202		601,17/ 601,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
203		563,19/ 563,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
204		551,19/ 551,2	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
205		509,22/ 509,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этокси-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

206		497,22/ 497,2	(R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этокси-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
207		481,19/ 481,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
208		567,17/ 567,2	(S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
209		523,18/ 523,2	(S)-4-(8-(фторметил)-3-(1-(проп-1-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
210		521,18/ 521,2	(S)-4-(8-(гидроксиметил)-3-(1-(проп-1-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
211		519,17/ 519,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид

212		537,16/ 537,2	(R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид

Пример 213

(6R)-6-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)гексагидроиндолизин-3(2H)-он (213)

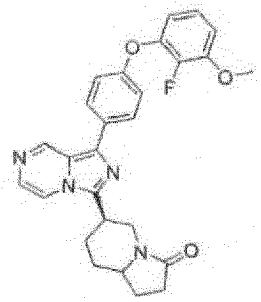
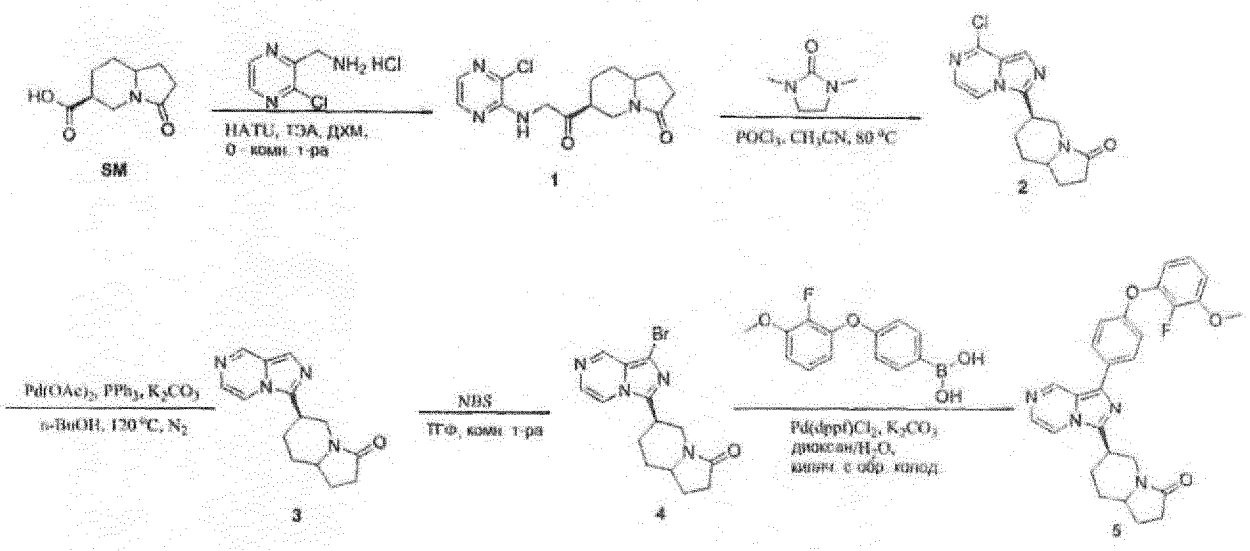


Схема 10:



Стадия 1: 6-((3-хлорпиразин-2-ил)глицил)гексагидроиндолизин-3(2H)-он (1):

Смесь исходного вещества (**SM**) (1,4 г, неочищенное, 7,8 ммоль), (3-хлорпиразин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1,4 г, 7,8 ммоль), HATU (2,7 мг, 7,8 ммоль) и ТЭА (3,2 мг, 31,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при 25 °C в течение ночи. Смесь гасили H_2O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением соединения **1** (1,3 г, 50 %). ЖХМС: m/z = 309 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 6-(8-хлоримидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)гексагидроиндолизин-3(2H)-он (2):

К раствору соединения 1 (700 мг, 2,3 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и 1,3-диметил-2-имидазолидиноне (777 мг, 6,8 ммоль) при 0 °C по каплям добавляли $POCl_3$ (1,4 г, 9,1 ммоль), поддерживая температуру около 15 °C. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80 °C в течение ночи. Растворитель удаляли и добавляли воду (150 мл). pH водного слоя доводили до 8-9 и экстрагировали смесь этилацетатом (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением соединения **2** (130 мг, 20%). ЖХМС: m/z = 291 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 6-(Имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)гексагидроиндолизин-3(2H)-он (3):

Смесь соединения **1** (93 мг, 0,32 ммоль), трифенилфосфина (13 мг, 0,05 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (7 мг, 0,03 ммоль) и карбоната калия (88 мг, 0,64 ммоль) в н-бутаноле (5,0 мл) перемешивали при 130 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток препаративной ТСХ с получением соединения **3** (50 мг, 61%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,94 (с, 1H), 7,76 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 7,54 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,38 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,67-3,59 (м, 1H), 3,14-2,96 (м, 2H), 2,47 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 2H), 2,14-2,07 (м, 2H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 257 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 6-(8-бромимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)гексагидроиндолизин-3(2H)-он (4):

К раствору соединения **3** (45 мг, 0,176 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли NBS (31 мг, 0,176 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме и очищали остаток препаративной ТСХ с получением соединения **4** (46 мг, 78%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,87 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,46-4,29 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 1H), 3,08-2,93 (м, 2H), 2,47 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 2H), 2,12-2,06 (с, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,52-1,33 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 334/336 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 6-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)гексагидроиндолизин-3(2H)-он (5):

Смесь соединения **4** (40 мг, 0,12 ммоль,), (4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)бороновой кислоты (63 мг, 0,24 ммоль,), $PdCl_2$(dppf) (9 мг) и карбоната калия (33 мг, 0,012 ммоль) в диоксане (5,0 мл) и воде (1,0 мл) перемешивали при

кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь концентрировали и очищали остаток препаративной ТСХ с получением соединения **5** (29 мг, 51%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,16 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,68 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,03 (т, *J* = 7,6, 2,0 Гц, 1H), 6,84-6,76 (м, 1H), 6,73-6,67 (м, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,61-3,05 (м, 2H), 2,48 (т, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, Гц, 2H), 2,14-2,08 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,50-1,39 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 473 $[M+H]^+$.

Пример 214

7-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)-2-метилоктагидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-1-он (214)

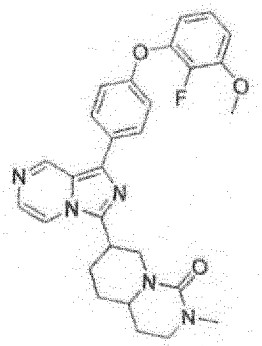
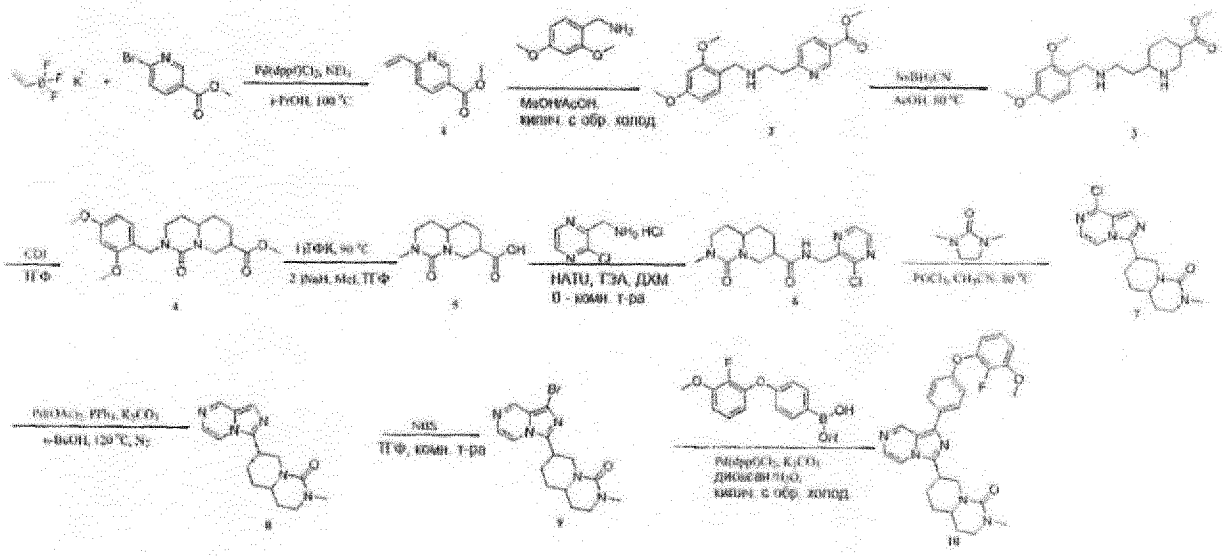


Схема 11



Стадия 1: Метил-6-винилникотинат (1):

К раствору метил-6-бромникотината (10 г, 46,5 ммоль) в i-PrOH (100 мл) добавляли винилтрифторборат калия (12,4 г, 93 ммоль), Et_3N (14,1 г, 140 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$-ДХМ (1,1 г). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов в атмосфере азота. Завершение реакции контролировали по ТСХ. Смесь концентрировали и очищали остаток колоночной

хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/EA = 15/1, с получением метил-6-винилникотината **1** (7,2 г, 95%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,15 (д, *J* = 1,56 Гц, 1 H), 8,23 (дд, *J* = 8,22, 2,35 Гц, 1 H), 7,39 (д, *J* = 8,22 Гц, 1 H), 6,85 (дд, *J* = 17,41, 10,76 Гц, 1 H), 6,36 (д, *J* = 20,0 Гц, 1 H), 5,55 (д, *J* = 12,0 Гц, 1 H), 3,94 (с, 3 H).

Стадия 2: Метил-6-(2-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)никотинат (2):

К раствору метил-6-винилникотината **1** (2,0 г, 12,3 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (4,08 г, 24,5 ммоль) и AcOH (15 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали, подщелачивали водным $NaHCO_3$ и экстрагировали EA. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/EA = 3/1, с получением метил-6-(2-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)никотината **2** (2,6 г, 64%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,11 (д, *J* = 1,56 Гц, 1 H), 8,18 (дд, *J* = 8,22, 2,35 Гц, 1 H), 7,26 (д, *J* = 8,22 Гц, 1 H), 7,09 (дд, *J* = 17,41, 10,76 Гц, 1 H), 6,41 (м, 2 H), 3,94 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 3,76 (с, 3 H), 3,74 (с, 2 H), 3,05-3,00 (м, 4 H). ЖХМС: m/z = 331 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Метил-6-(2-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)пиперидин-3-карбоксилат (3):

К раствору соединения **2** (2,5 г, 7,6 ммоль) в AcOH (40 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (1,9 г, 30,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали до 70 °C в течение ночи. Растворитель выпаривали и растворяли остаток в MeOH. Раствор подщелачивали раствором $NaHCO_3$. Растворитель удаляли и экстрагировали смесь ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH = 20/1, с получением метил-6-(2-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)пиперидин-3-карбоксилата **3** (1,2 г). ЖХМС: m/z = 337 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Метил-2-(2,4-диметоксибензил)-1-оксооктагидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-7-карбоксилат (4):

К раствору соединения **3** (1,5 г, неочищенное, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли CDI (1,45 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Добавляли воду и экстрагировали смесь EA. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили на безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1) с получением требуемого продукта **4** (400 мг, выход 25%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,19 (м, 1H), 6,46-6,44 (м, 2H), 4,80 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,55-4,41 (м, 2H), 3,79 (с, 6H), 3,67 (с, 3H), 3,21-3,18 (м, 3H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,96-1,70 (м, 2H), 1,68-1,66 (м, 1H), 1,58-1,57 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 363 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-метил-1-оксооктагидро-1H-придо[1,2-c]пиримидин-7-карбоновая кислота (5):

Раствор соединения **4** (400 мг, 1,06 ммоль) в ТФК (5,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Растворитель удаляли, а остаток суспендировали в сухом ТГФ (20 мл), затем добавляли NaH (220 мг, 5,5 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем по каплям добавляли MeI (776 мг, 5,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили водой. pH смеси доводили до 2 с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт **5** (160 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,04 (ш, 2H), 4,70-4,67 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,63-2,61 (м, 1H), 2,44-2,42 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 3H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,62-1,51 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 213 $[M+H]^+$.

Стадия 6: N-((3-хлорпиразин-2-ил)метил)-2-метил-1-оксооктагидро-1H-придо[1,2-c]пиримидин-7-карбоксамид (6):

Смесь соединения **5** (270 мг, 1,28 ммоль), (3-хлорпиразин-2-ил)метанамина гидрохлорида (277 мг, 1,54 ммоль), HATU (632 мг, 1,66 ммоль) и ТЭА (518 мг, 5,12 ммоль) в ДХМ (13 мл) перемешивали при 25 °C в течение ночи. Смесь гасили H_2O (40 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением соединения **6** (130 мг, 30%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,45 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,06 (с, 2H), 4,74-4,69 (м, 3H), 3,23-3,22 (м, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,74-2,71 (м, 1H), 2,53-2,40 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 2H), 1,81-1,77 (м, 2H). ЖХМС: m/z = 338 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 7-(8-хлоримидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)-2-метилоктагидро-1H-придо[1,2-c]пиримидин-1-он (7):

К раствору соединения **6** (130 мг, 0,38 ммоль) и 1,3-диметил-2-имидазолидинона (130 мг, 1,14 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0 °C по каплям добавляли $POCl_3$ (236 мг, 1,54 ммоль), поддерживая температуру около 5 °C. Реакционную смесь кипятили при 80 °C в

течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и добавляли воду (15 мл). pH водного слоя доводили до 8-9 и экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением соединения **7** (60 мг, 49%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,87 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,34 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,76-4,75 (м, 1H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,39-3,30 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,24-2,20 (м, 3H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,88-1,83 (м, 1H), 1,57-1,52 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 320 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 7-(Имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)-2-метилоктагидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-1-он (8):

Смесь соединения **7** (60 мг, 0,19 ммоль), трифенилфосфина (10 мг, 0,04 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (4,2 мг, 0,02 ммоль) и карбоната калия (39 мг, 0,29 ммоль) в н-бутаноле (5,0 мл) перемешивали при 130 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь концентрировали и очищали остаток препаративной ТСХ с получением соединения **8** (20 мг, 37%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,92 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,52 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,79-4,78 (м, 1H), 3,42-3,40 (м, 1H), 3,39-3,27 (м, 2H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,74-2,71 (м, 1H), 2,22-2,20 (м, 3H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,88-1,83 (м, 1H), 1,57-1,52 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 286 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 7-(1-бромимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)-2-метилоктагидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-1-он (9):

К раствору соединения **8** (20 мг, 0,063 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл) добавляли NBS (11 мг, 0,063 ммоль, 1,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель удаляли, а остаток очищали препаративной ТСХ с получением соединения **9** (12 мг, 52%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,84 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 3,48-3,47 (м, 1H), 3,39-3,27 (м, 2H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 3H), 1,93-1,87 (м, 3H), 1,57-1,52 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 363/365 $[M+H]^+$.

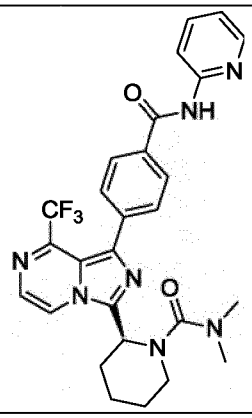
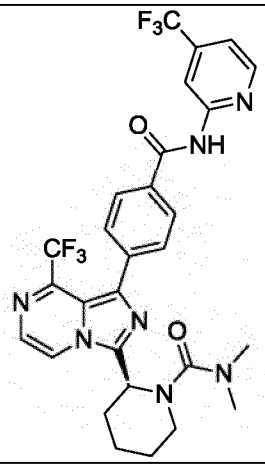
Стадия 10: 7-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)-2-метилоктагидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-1-он (10):

Смесь соединения **9** (15 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.), (4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)бороновой кислоты (16 мг, 0,062 ммоль, 1,5 экв.), $PdCl_2$(dppf) (3,0 мг) и карбоната калия (11 мг, 0,08 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (5,0 мл) и воде (0,5 мл)

перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали остаток препаративной ТСХ с получением соединения **10** (6,0 мг, 30%).

^{1}И ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,14 (с, 1H), 7,86-7,81 (м, 3H), 7,52-750 (м, 2H), 7,12-7,10 (м, 2H), 7,02-7,00 (м, 1H), 6,81-6,77 (м, 1H), 6,70-6,67 (м, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,41-3,40 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,82-2,79 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 2H), 1,93-1,87 (м, 2H), 1,57-1,52 (м, 1H). ЖХМС: m/z = 502 $[M+H]^+$.

Примеры 215 и 216 получали способом, описанным для примера 213 и 214:

Номер	Структура	МС (расч.) $[M+H]^+$ / МС (найдено)	Название
215		538,21/ 538,2	(S)-N,N-диметил-2-(1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид
216		606,20/ 606,2	(S)-N,N-диметил-2-(8-(трифторметил)-1-(4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Анализ киназы Btk и анализ других киназ

Активность киназы Btk определяли методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). Измерения проводили в реакционном объеме 15 мкл, используя 384-луночные аналитические планшеты. Киназный фермент, ингибитор, АТФ и 1 мкМ пептидный субстрат инкубировали в реакционном буфере, состоящем из Hepes, 50 мМ (pH 7,0), NaN3, 0,02%, BSA, 0,01%, ортованадата, 0,1 мМ. Через один час реакцию киназы гасили добавлением антитела, меченного Eμ, и XL-665 в буферном растворе для обнаружения (1 x), содержащем 60 мМ ЭДТК (Cisbio), и оставляли смесь для инкубации в течение одного часа.

Сигнал HTRF измеряли на многорежимном планшет-ридере (многорежимный ридер EnVision®, Perkin Elmer) с длиной волны возбуждения ($л_{Ex}$) 330 нм и длинами волн обнаружения ($л_{Em}$) 615 и 665 нм. Активность определяли как отношение флуоресценции при 665 нм к флуоресценции при 615 нм. Для каждого соединения активность фермента измеряли при различных концентрациях соединения, реакции отрицательного контроля проводили в отсутствие ингибитора в двух повторениях, а восемь контрольных образцов без фермента использовали для определения исходного уровня флуоресценции. Значения IC_{50} рассчитывали по уравнению:

Y=100/(1+10^((LogIC50-X)*угловой коэффициент Хилла)).

Для анализа BTK, [АТФ] = 80 мкМ, BTK = 3,4 нМ.

Для анализа LYN, [АТФ] = 20 мкМ, LYN = 0,12 нМ. Для анализа LCK, [АТФ] = 20 мкМ, LCK = 0,2 нМ. Для анализа BLK, [АТФ] = 20 мкМ, BLK = 0,6 нМ.

Пример 217

В следующей таблице представлена активность некоторых соединений по данному изобретению в анализе ингибирования BTK. Номера соединений соответствуют номерам соединений в предыдущих таблицах. Соединения, имеющие активность, обозначенную как «А», обеспечивали $IC_{50} \leq 10$ нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «В», характеризовались IC_{50} 10 -100 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «С», характеризовались IC_{50} 100-1000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «D», характеризовались IC_{50} 1000-10000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «Е», характеризовались $IC_{50} \geq 10000$ нМ.

Данные ингибирования BTK							
№ Соединения	Ингибирование BTK	№ Соединения	Ингибирование BTK	№ Соединения	Ингибирование BTK	№ Соединения	Ингибирование BTK
1	A	2	B	3	D	4	C
5	B	6	A	7	B	8	C
9	B	10	B	11	B	12	B
13	B	14	D	15	E	16	A
17	C	18	C	19	C	20	A
21	C	22	A	23	B	24	D
25	B	26	B	27	A	28	A
29	A	30	A	31	C	32	D
33	D	34	B	35	D	36	B
37	D	38	E	39	C	40	A
41	B	42	B	43	B	44	C
45	B	46	C	47	C	48	A
49	B	50	B	51	C	52	C
53	C	54	C	55	A	56	B
57	B	58	B	59	C	60	B

Данные ингибирования BTK							
№ Соединения	Ингибирование BTK	№ Соединения	Ингибирование BTK	№ Соединения	Ингибирование BTK	№ Соединения	Ингибирование BTK
61	A	62	A	63	C	64	A
65	B	66	D	67	D	68	A
69	A	70	B	71	C	72	B
73	B	74	A	75	B	76	B
77	C	78	B	79	C	80	B
81	C	82	A	83	B	84	A
85	A	86	A	87	E	88	B
89	A	90	B	91	C	92	A
93	A	94	A	95	A	96	A
97	A	98	A	99	B	100	A
101	B	102	E	103	B	104	A
105	A	106	A	107	B	108	E
109	C	110	D	111	D	112	E
113	C	114	B	115	C	116	E
117	E	118	C	119	B	120	B
121	D	122	E	123	C	124	B
125	B	126	B	127	D	128	D
129	C	130	D	131	C	132	D
133	C	134	D	135	B	136	B
137	D	138	D	139	B	140	C
141	B	142	D	143	B	144	D
145	B	146	D	147	D	148	C
149	D	150	B	151	C	152	C
153	D	154	B	155	C	156	B
157	C	158	C	159	D	160	D
161	B	162	D	163	D	164	D
165	C	166	D	167	D	168	B
169	C	170	A	171	B	172	B
173	D	174	A	175	C	176	B
177	C	178	C	179	D	180	C
181	D	182	B	183	C	184	A
185	C	186	C	187	D	188	B
189	C	190	E	191	E	192	E
193	C	194	A	195	B	196	C
197	A	198	B	199	E	200	E
201	D	202	E	203	C	204	A
205	B	206	A	207	C	208	C
209	C	210	C	211	B	212	B
213	C	214	C	215	E	216	E

Пример 218

В следующей таблице представлена активность некоторых соединений по данному изобретению в анализе ингибирования BTK, TEC, BLK, LYN, LCK. Номера соединений соответствуют номерам соединений в предыдущих таблицах. Соединения, имеющие

активность, обозначенную как «A», характеризовались $IC_{50} \leq 10$ нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «B», характеризовались IC_{50} 10 -100 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «C», характеризовались IC_{50} 100-1000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «D», характеризовались IC_{50} 1000-10000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как «E», характеризовались $IC_{50} \geq 10000$ нМ; н/д – не доступно.

Таблица 2

Соединение	BTK IC_{50}	TEC IC_{50}	LYN IC_{50}	LCK IC_{50}	EGFR IC_{50}	ITK IC_{50}
1	A	C	E	E	C	D
5	B	C	E	E	C	E
16	A	C	E	E	D	D
20	A	C	E	E	D	D
27	A	C	E	E	C	D
30	A	C	E	E	D	D
136	B	C	E	E	D	D

Определение потока кальция

Определение потока кальция с помощью флуоресценции осуществляли на флуориметрическом планшет-ридере aFDSS7000EX (Hamamatsu Photonics) в соответствии с инструкциями производителя. Анализируемые соединения растворяли в ДМСО, разбавляли до необходимых концентраций в интервале от 0 до 10 мкМ в Ca^{2+} буферном растворе (коэффициент разбавлении 0,1), добавляли 5 мкл (6 X) в каждую лунку (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1% в каждой лунке). Затем в каждую лунку 384-луночного планшета добавляли 12,5 мкл раствора, содержащего краситель (2X) (наборы для определения кальция Fluo-4 NW, Invitrogen). После этого активно растущие клетки Ramos (ATCC) в среде RPM1640, дополненной 10% FBS (Invitrogen), промывали и повторно наносили на планшет в аналитическом буферном растворе (из наборов для определения кальция Fluo-4 NW, Invitrogen) до приблизительно $6{,}4x10^6$/мл (80000 клеток/12,5 мкл в 384-луночных планшетах). Планшеты инкубировали при 37 °C в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение еще 30 минут. Теперь планшеты были готовы для использования в эксперименте. Непосредственно после переноса и записи исходной флуоресценции в течение 10 с, клетки, обработанные соединением, стимулировали с помощью антитела козы к человеческому IgM (10 мкг/мл; Jackson Immuno Research) и считывали с помощью FDSS в течение 240 секунд. Различие между сигналом и исходным уровнем, выраженное в скорректированных

относительных единицах флуоресценции, рассчитывали путем использования собственного шаблона Excel (Microsoft, Редмонд, штат Вашингтон), для определения притока кальция, вызванного IgM, и его ингибирования с помощью соединений. В приведенной ниже таблице представлен результат. Соединения, имеющие активность, обозначенную как «A», характеризовались $IC_{50} \leq 10$ нМ; Соединения, имеющие активность, обозначенную как «B», характеризовались IC_{50} 10-100 нМ; Соединения, имеющие активность, обозначенную как «C», характеризовались IC_{50} 100-1000 нМ.

Таблица 3

Соединение	Поток Ca (нМ) в Ramos
Пример 1	н/д
Пример 30	н/д

Занятость сайтов связывания Btk в клеточных анализах

Для мечения B-клеток человека с помощью PCI-33380, 10^6 клеток Jeko-1 предварительно инкубировали с соединением в течение 1,5 часа до мечения. Затем клетки обрабатывали PCI-33380 при 5 мкМ в течение 1 часа. Промывали, подвергали лизису в буферном растворе Ripa, содержащем агент, восстанавливающий образец, и анализировали с помощью SDS/PAGE (электрофореза белков в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия) и считывания флуоресценции геля с использованием сканера Typhoon 9500 (GE Healthcare) (возбуждение 532 нм; эмиссия 555 нм). Затем гель блоттировали и определяли общие уровни Btk с помощью стандартного вестерн-блоттинга с антителом к Btk (CST).

Путем использования флуоресцентно меченого производного PCI-33380, было обнаружено, что 100 нМ соединения 1 и 30, 50 нМ соединения 6, 25 нМ соединения 27, 25 нМ соединения 206 было достаточно для того, чтобы полностью занять активные сайты Btk в линиях клеток мантийноклеточной лимфомы человека Jeko-1 в культуре.

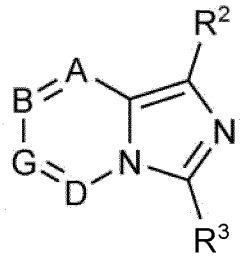
Занятость сайтов связывания Btk *in vivo*

Анализ занятости сайтов связывания Btk у мышей Babc/L проводили после перорального введения соединений через 4 часа. У мышей Babc/L забирали мононуклеарные клетки, выделенные из периферической крови (PBMC) с помощью набора для разделения периферической крови мышей (Hao Yang Biological Manufacture CO., LTD, Тяньцзинь) (1 мл крови от двух мышей). Селезенки превращали в спленоциты с последующей инкубацией в буферном растворе для лизиса эритроцитов в течение 5 минут (из набора для разделения периферической крови мышей). Затем метили PBMC или спленоциты с помощью PCI-33380 и

анализировали лизаты путем считывания флуоресценции геля, как описано в клеточных анализах. Для соединений 1 и 30 достигалась полная занятость при однократной пероральной дозе 5 мг/кг для всех мышей Babc/L. Для соединений 5 и 27 достигалась полная занятость при однократной пероральной дозе 10 мг/кг для всех мышей Babc/L.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Соединение Формулы (I), имеющее следующую структуру:



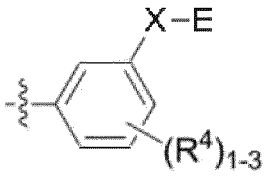
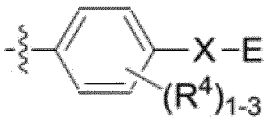
(I)

где:

A представляет собой N или CR^1;

B, G и D, каждый независимо, представляют собой N или C-H, при условии, что только один или два из A, B, G и D могут представлять собой N;

R^1 представляет собой водород, амино, OH, CN, NHOH или $CONH_2$;

R^2 представляет собой  или  ,

-X-E представляет собой одно из следующих:

(1) X представляет собой O, OCR^aR^b, CR^aR^bO, S(O), $S(O)_2$, CR^aR^b, $NR^c(C=O)$, $C=ONR^c$ или связь; и E представляет собой водород, арил или гетероарил, замещенный одним-тремя заместителями R^5; или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 8-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

(2) -X-E представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, $-O(CH_2)_{1-4}R^a$, -CN, $-NO_2$;

R^4 и R^5, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, циано, OCF_3, OCF_2H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-

пятью атомами фтора, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкилтио, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкилсульфонила, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, карбокси, C_{1-4} алкоксикарбонила и C_{1-4} алкилкарбонила;

R^a и R^b, каждый независимо, представляют собой водород, фтор или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора;

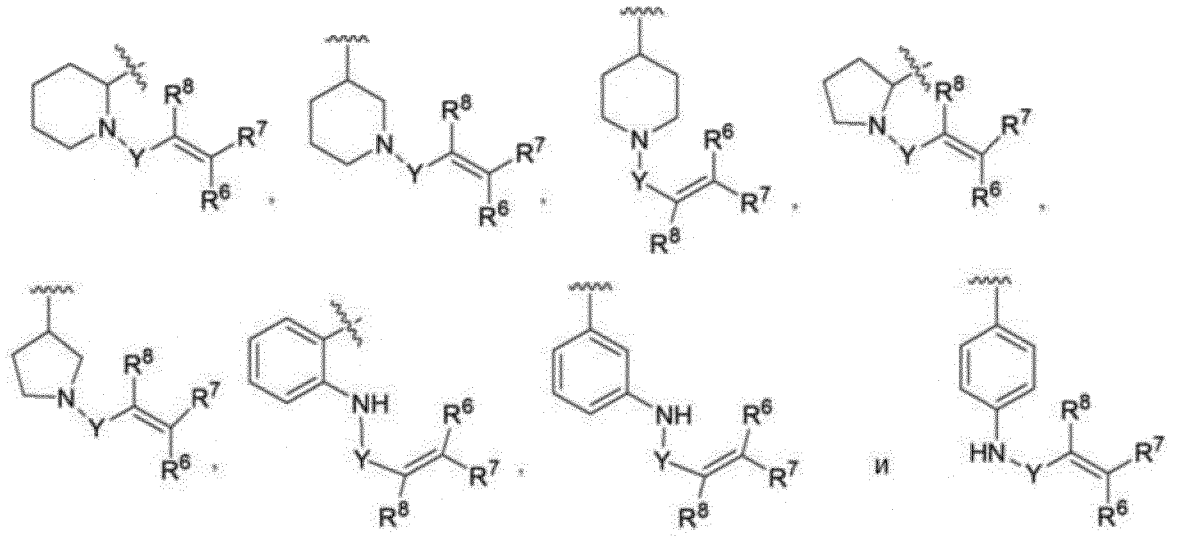
R^c представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора; и

R^3 представляет собой группу, содержащую двойную связь,

его изомер, его таутомер, его фармацевтически приемлемый сольват или его фармацевтически приемлемое пролекарство.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что E выбран из арила, гетероарила, карбоциклила, гетероциклила, любой из которых необязательно замещен одним-тремя заместителями R^5.

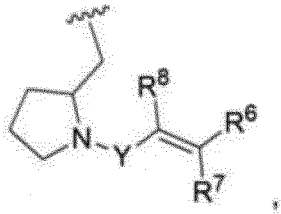
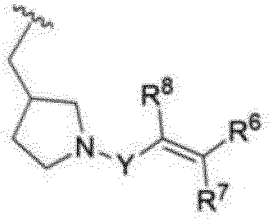
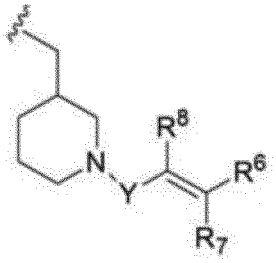
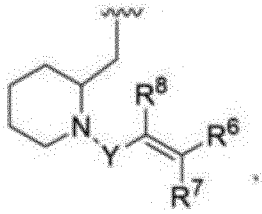
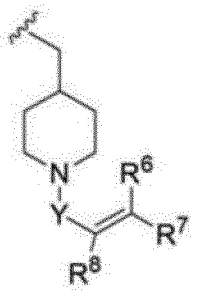
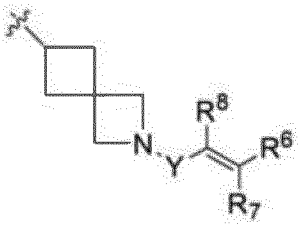
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из:



Y представляет собой C(=O), OC(=O), NHC(=O), S=O, $S(=O)_2$ или $NHS(=O)_2$; и

R^6, R^7, R^8, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-8} алкиламиноалкил или C_{1-4} алкилфенил; или R^7 и R^8 вместе образуют связь.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из:

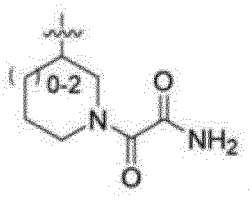
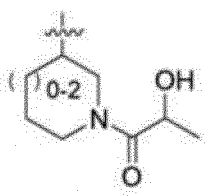
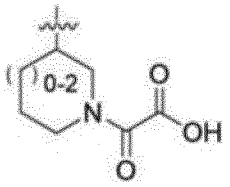
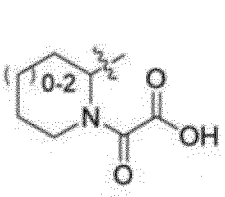
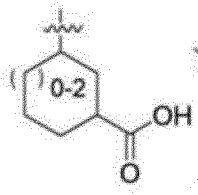
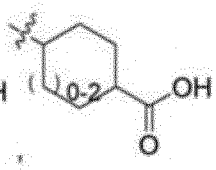
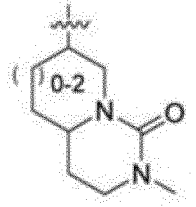
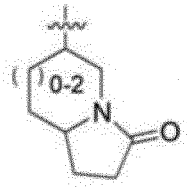
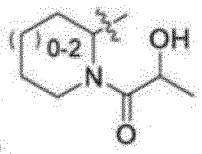
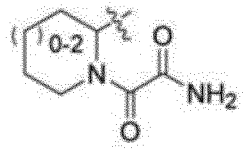
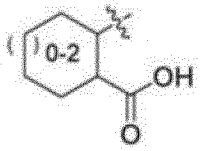





и


Y представляет собой C(=O), OC(=O), NHC(=O), S=O, $S(=O)_2$ или $NHS(=O)_2$;

R^6, R^7, R^8, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-8} алкиламиноалкил или C_{1-4} алкилфенил; и

R^7 и R^8 вместе необязательно образуют связь.

5. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из:











и


6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой CR^1, и один из B, G и D представляет собой N.

7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой CR^1, B представляет собой N, а G и D представляют собой C-H.

8. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R,E)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила; (R)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида; (S)-1-(2-(1-(6-феноксипиридин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(4-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2,3-диметилфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(2-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(2-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(6-феноксипиридин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(4-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метокси-2-метилфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(3-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-

а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлорфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метокси-2-метилфенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S,E)-2-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила; (S)-3-(1-бензилпирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразина; (S)-2-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоацетамида; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((4-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,6-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,6-дифторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метоксифенил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (6R)-6-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)гексагидроиндолизин-3(2H)-она; 7-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)-2-метилоктагидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-

метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксамид (S)-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксамида; (S)-1-(2-(1-(4-(3-изопропоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(8-метил-1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(8-метил-1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(5-феноксипиридин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-хлор-2-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(м-толилокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(3-хлор-4-феноксифенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-фторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-

метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; метил-(S)-3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксилата; метил-(S)-3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-карбоксилата; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-6-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(8-циклопропил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R,E)-2-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила;

(R)-1-(3-(5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(5-(2-(диметиламино)этокси)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(5-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(5-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-пропоксиимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-пропоксиимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(5-бутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; 1-((3R)-3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; 1-((3R)-3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(5-циклобутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(5-циклобутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-3-(1-бензилпирролидин-3-ил)-5-бутокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразина; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R,E)-4-(циклопропил(метил)амино)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(8-этил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(8-этил-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-карбоксамида; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-пропилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-пропилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-изопропилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-изопропилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-

фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-гидроксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-изопропоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-5-изопропоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-метоксиимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(8-этокси-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-ил)метилацетата; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-1-(3-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(фторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-хлорбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-хлорбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(феноксиметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-(феноксиметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-дифторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)-8-

метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторбензил)окси)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((3-фторфенокси)метил)фенил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-дифторфенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2-фтор-3-метоксифенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (S)-1-(2-(1-(4-((2-фтор-3-метоксифенокси)метил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(8-метил-1-(3-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (S)-1-(2-(8-метил-1-(3-((3-(трифторметил)бензил)окси)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-она; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-

иноил)пиперидин-3-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-5-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-5,8-диметилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5-этоксиимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-5-этокси-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-этокси-8-метилимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)-8-(гидроксиметил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(8-(фторметил)-3-(1-(проп-1-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-4-(8-(гидроксиметил)-3-(1-(проп-1-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-

2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (R)-4-(3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида; (S)-N,N-диметил-2-(1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)-8-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида; и (S)-N,N-диметил-2-(8-(трифторметил)-1-(4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–8 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–8.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанную композицию вводят в комбинации с терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: противораковых препаратов, стероидных препаратов, метотрексатов, лефлуномидов, анти-TNFa агентов, ингибиторов кальциневрина, антигистаминных препаратов и их смесей.

12. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения раковых заболеваний, опухолей, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или иммунологически опосредованных заболеваний, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–8 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

13. Способ лечения аутоиммунного заболевания, раковых заболеваний, опухолей, воспалительных заболеваний или иммунологически опосредованных заболеваний включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–8 и другие терапевтические агенты.