

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037644**

(13) **B1**

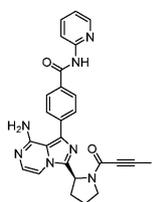
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>C07D 519/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/4985</i> (2006.01)
2021.04.26		<i>A61P 19/08</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61P 31/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		
201992270		
(22) Дата подачи заявки		
2012.07.11		

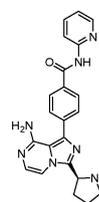
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ Vtk-ИНГИБИТОРА

(31) 61/509,397; 11174578.2	(56) WO-A2-2008121742
(32) 2011.07.19	WO-A1-2005037836
(33) US; EP	WO-A1-2005097800
(43) 2020.01.31	
(62) 201490300; 2012.07.11	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: МЕРК ШАРП И ДОУМ Б.В. (NL)	
(72) Изобретатель: Барф Тьерд А., Янс Христиан Герардус Йоханнес Мария, Ман Де Адрианус Петрус Антониус, Аубри Артур А., Раймакерс Ханс К.А., Ревинкел Йоханнес Бернардус Мария, Стерренбург Ян-Герард, Вейкманс Якобус К.Х.М. (NL)	
(74) Представитель: Медведев В.Н. (RU)	

(57) Изобретение относится к способу получения Vtk-ингибитора формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему взаимодействие соединения (2) с 2-бутиновой кислотой для получения соединения (1)



соединение (1)



соединение (2)

037644 B1

037644 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения 6-5-членных конденсированных с пиридиновым кольцом соединений.

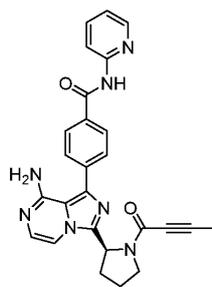
Предпосылки создания изобретения

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

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

Подробное описание изобретения

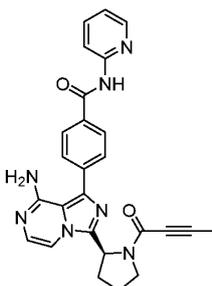
Настоящее изобретение относится к способу получения (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида, имеющего структуру соединения (1)



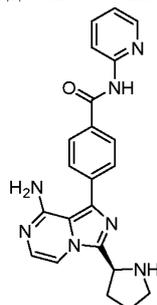
или его фармацевтически приемлемой соли.

Аспекты изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения (S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида, имеющего структуру соединения (1)

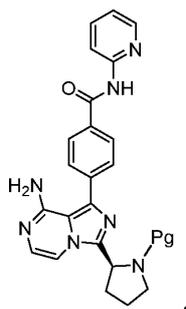


или его фармацевтически приемлемой соли, где способ включает взаимодействие соединения (2)



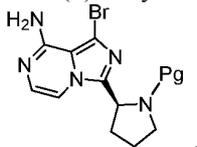
с 2-бутиновой кислотой для получения соединения (1).

В одном из вариантов изобретения соединение (2) получено снятием защиты у соединения (3)

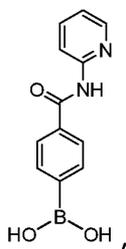


где Pg представляет собой защитную группу,
для получения соединения (2).

В другом варианте изобретения соединение (3) получено взаимодействием соединения (4)



где Pg является защитной группой,
с соединением (5)



для получения соединения (3).

В еще одном варианте способа соединение (2) взаимодействует с 2-бутиновой кислотой в присутствии основания.

В одном из вариантов способа основание включает триэтиламин.

В другом варианте способа соединение (2) взаимодействует с 2-бутиновой кислотой в присутствии связующего агента.

В еще одном варианте способа связующий агент включает О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

В другом варианте способа стадию снятия защиты проводят с кислотой.

В еще одном варианте способа защитная группа представляет собой бензилоксикарбонил.

В одном из вариантов способа соединение (4) контактирует с соединением (5) в присутствии основания.

В другом варианте способа основание представляет собой карбонат.

В одном из вариантов способа основание представляет собой карбонат калия.

В другом варианте способа соединение (4) контактирует с соединением (5) в присутствии катализатора.

В одном из вариантов способа катализатор включает палладиевый катализатор.

В другом варианте способа катализатор включает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II)хлорид или тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0).

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Следует понимать, что ссылка на соединение формулы (I) в настоящей заявке включает ссылку на его соли, если не указано иное. Термин "соль(соли)", как он используется в настоящей заявке, означает кислотные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) содержит как основную группу, такую как, но не ограничиваясь этим, пиридин или имидазол, так и кислотную группу, такую как, но не ограничиваясь этим, карбоновую кислоту, могут быть образованы цвиттерионы ("внутренние соли"), и они включены в термин "соль(соли)", используемый в настоящей заявке. Такие кислотные и основные соли, используемые в рамках настоящего изобретения, являются фармацевтически приемлемыми (т.е. нетоксичными, физиологически приемлемыми) солями. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, взаимодействием соединения формулы (I) с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой осаждается соль, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Типичные кислотно-аддитивные соли включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты,

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

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

Соединения формулы I могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений формулы (I), а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические изомеры и изомеры положения. Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, цис- и транс-формы, а также их смеси включены в объем настоящего изобретения.

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

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

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) соединений по настоящему изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются как охватываемые объемом настоящего изобретения, также как и изомеры положения. Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут, например, быть, по существу, свободными от других изомеров или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми остальными или с выбранными остальными стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему изобретению могут иметь конфигурацию R или S, как определено в Рекомендациях IUPAC 1974. Соединение в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в терапии.

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

Ингибирование активности киназы можно измерить с использованием анализа иммобилизованного металла для фосфосодержащих химических веществ (Immobilized Metal Assay for Phosphochemicals (IMAP)). IMAP представляет собой гомогенный анализ поляризации флуоресценции (FP), основанный на улавливании фосфорилированных пептидных субстратов по принципу родства. Для IMAP используют меченные флуоресцином пептидные субстраты, которые при фосфорилировании протеинкиназой связываются с так называемыми наночастицами IMAP, которые дериватизированы с использова-

нием комплексов трехвалентных металлов. Связывание приводит к изменению скорости молекулярного движения пептида и приводит к увеличению значения FP, наблюдаемого для флуоресцеиновой метки, присоединенной к пептидному субстрату.

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

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

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

Активность ингибиторов Vtk можно исследовать в спленоцитах мыши после введения *in vivo*. В типичном эксперименте мыши могут быть умерщвлены через 3 ч после введения соединения. Селезенки удалить у обработанных мышей для выделения спленоцитов. Спленоциты можно поместить в 96-луночные культуральные планшеты и стимулировать при помощи анти-IgM, без дальнейшего добавления соединений. Стимуляцию В-клеток, индуцированных анти-IgM, и их ингибирование Vtk ингибиторами можно измерить на основании В-клеточной пролиферации, продукции MIP1 β или экспрессии CD86 на спленоцитах В-клетках CD19+.

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

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

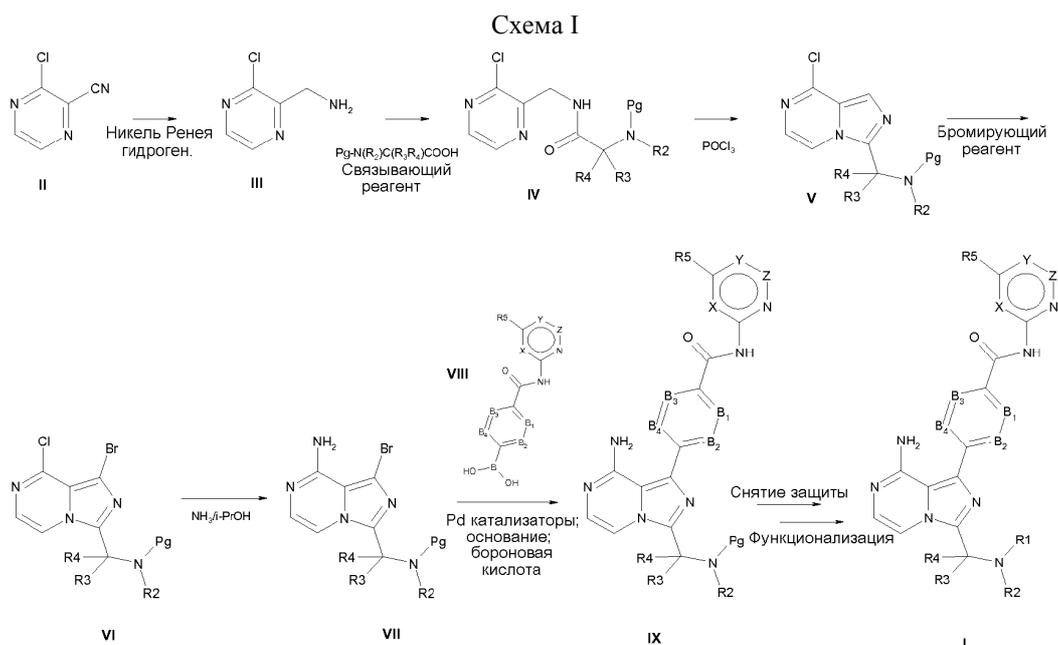
Эффект ингибиторов Vtk на резорбцию кости *in vivo* можно исследовать с использованием крысиной модели OVX. В этой модели у овариэктомированных животных развиваются симптомы остеопороза, которые можно регулировать с использованием ингибитора Vtk.

Общий синтез

8-Аминоимидазо[1,5-а]пиразиновые и 4-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазиновые производные по настоящему изобретению можно получить способами, хорошо известными в области органической химии. См., например, J. March, "Advanced Organic Chemistry" 4th Edition, John Wiley and Sons. При последовательном осуществлении синтеза может быть необходимым и/или желательным защитить чувствительные или реактивные группы в любой из соответствующих молекул. Это достигается при помощи обычных защитных групп, таких как те, которые описаны в T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd Edition, John Wiley and Sons, 1999. Защитные группы необязательно удаляют на удобной для этого последующей стадии с использованием способов, хорошо известных в данной области.

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

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



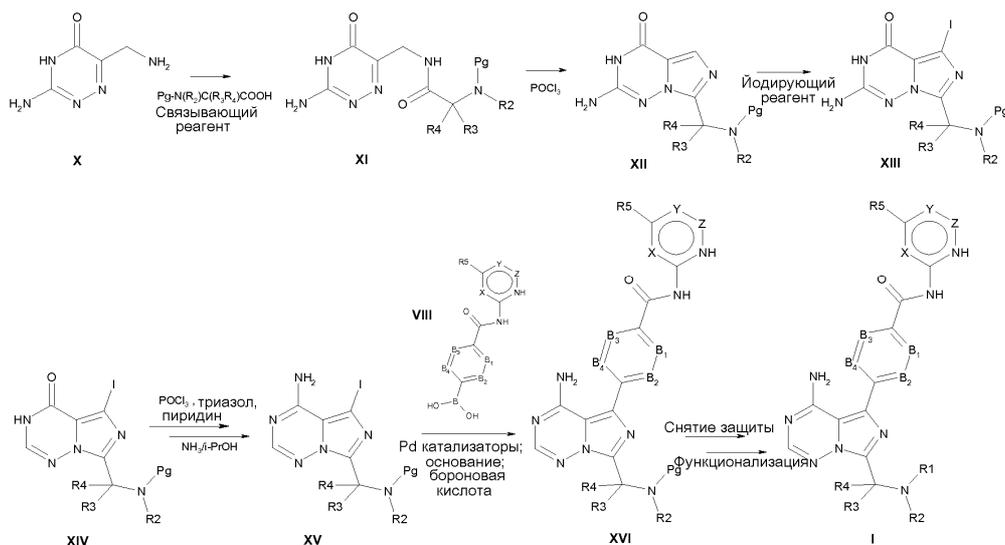
Восстановление 3-хлорпиразин-2-карбонитрила (II) можно осуществить путем гидрирования в присутствии подходящей системы катализаторов и растворителя, например никеля Ренея, с получением (3-хлорпиразин-2-ил)метанамина (III). Это соединение затем можно подвергнуть взаимодействию с соответствующим образом амин-защищенной аминокислотой. Реакцию $\text{Cbz-N(R}_2\text{)CR}_3\text{R}_4\text{COOH}$ можно осуществлять в растворителе, таком как DMF, ТГФ или DCM, в присутствии основания, такого как DIPEA, N-метилморфолин, 4-DMAP или триэтиламин, и в присутствии связующего реагента, такого как PyBOP, TBTU, EDCI или HATU, с образованием N-((3-хлорпиразин-2-ил)метил)амида IV. Циклизацию хлорпиразина IV можно осуществить с использованием агентов конденсации, таких как фосфороксихлорид, в условиях нагревания с получением 8-хлоримидазо[1,5-а]пиразиновых производных V. Последующее бромирование можно осуществить с использованием брома или N-бромсукцинимида в подходящем растворителе, таком как DCM или DMF, при соответствующей температуре, с получением соединений формулы VI. 8-Аминоимидазо[1,5-а]пиразиновые производные (VII) можно получить из соединений VI с использованием аммиака (газ) в изопропанол при повышенной температуре в сосуде высокого давления (>4 атм). Соединения формулы IX можно получить из соединений формулы VII с использованием соответствующей бороновой кислоты или пинаконового сложного эфира (VIII), в присутствии подходящей палладиевой каталитической системы и растворителя, например комплекса бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II)хлорида или тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) в присутствии карбоната калия в смеси диоксан/вода, с получением соединений формулы IX. Наконец, отщепление защитной группы соединений с формулой IX дает незащищенный амин, который после функционализации с использованием способов, хорошо известных в этой области техники, и соответствующих реакционно-способных групп, имеющих определенные выше значения, дает соединения формулы I. Примером такой защитной стратегии является использование бензилоксикарбонильной защитной группы для защиты амина от используемых аминокислот, что после снятия защиты с использованием 33% HBr/HOAc или концентрированной HCl, давало в результате амины.

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

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

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

Схема II



Исходное вещество 3-амино-6-(аминометил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он X можно получить посредством реакции конденсации этилбромпирувата, дибензиламина и аминогуанидинкарбоната с последующим дебензилированием путем гидрирования над Pd-C катализатором [Mitchel, W.L. et al., J. Heterocycl. Chem. 21 (1984) pp697]. Это соединение может затем взаимодействовать соответствующим образом с аминзащитенной аминокислотой. Реакцию $\text{Cbz-N(R}_2\text{)CR}_3\text{R}_4\text{COOH}$ можно осуществлять в растворителе, таком как DMF, ТГФ или DCM, в присутствии основания, такого как DIPEA, N-метилморфолин, 4-DMAP или триэтиламин, и в присутствии связующего реагента, такого как PyBOP, TBTU, EDCI или HATU, с образованием N-((3-амино-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)амида XI. Циклизацию аминотриазинона XI можно осуществить с использованием агентов конденсации, таких как фосфороксихлорид, в условиях нагревания с получением производных 2-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она XII. Последующее йодирование можно осуществить с использованием йода или N-йодсукцинимиды в подходящем растворителе, таком как DCM или DMF, при соответствующей температуре с получением соединений формулы XIII. Удаление 2-аминогруппы в производных 2-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она XIII можно осуществить с использованием трет-бутилнитрита в растворителях, таких как DMF/ТГФ, при комнатной температуре с образованием производных имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она XIV.

Производные 4-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазина (XV) можно получить из соединений XIV с использованием фосфороксихлорида, 1,2,4-триазола в пиридине и последующим аммонолизом с использованием аммиака (газ) в изопропанолу при комнатной температуре. Соединения формулы XVI можно получить из соединений формулы XV с использованием соответствующей бороновой кислоты или пинаконового эфира (VIII) в присутствии подходящей палладиевой каталитической системы и растворителя, например комплекса бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II)хлорид или тетраakis(трифенилфосфино)палладий(0) в присутствии карбоната калия в смеси диоксан/вода, с получением соединений формулы XVI. Наконец, отщепление защитной группы соединений с формулой XVI дает незащищенный амин, который после функционализации с использованием способов, хорошо известных в этой области техники, и соответствующих реакционноспособных групп, имеющих определенные выше значения, дает соединения формулы I. Примером такой защитной стратегии является использование бензилоксикарбонильной защитной группы для защиты амина от используемых аминокислот, что после снятия защиты с использованием 33% NH_4OH или концентрированной HCl давало в результате амины.

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

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

Настоящее изобретение также охватывает своим объемом все стереоизомерные формы 8-аминоимидазо[1,5-a]пиазиновых и 4-аминоимидазо[1,5-f][1,2,4]триазиновых производных в соответствии с настоящим изобретением, являющиеся результатом, например, конфигурационной или геометрической изомерии. Такие стереоизомерные формы представляют собой энантиомеры, диастереоизомеры, цис- и транс-изомеры и т.д. Например, когда азепан-2-карбоновую кислоту используют в качестве ами-

нокислоты, существует смесь двух энантиомеров. В случае отдельных стереоизомеров соединений формулы I или их солей или сольватов настоящее изобретение включает вышеуказанные стереоизомеры, по существу, свободные от, т.е. связанные с менее чем 5%, предпочтительно менее 2% и, в частности, менее 1%, другого стереоизомера. Смеси стереоизомеров в любой пропорции, например, рацемическая смесь, содержащая, по существу, равные количества двух энантиомеров, также включены в объем настоящего изобретения.

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

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

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

Изобретение проиллюстрировано следующими примерами.

Примеры

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

Масс-спектрометрия: спектры, получаемые методом электронного распыления, регистрировали на масс-спектрометре Applied Biosystems API-165 с одной квадрупольной линзой в режиме чередования положительных и отрицательных ионов, с использованием проточно-инжекционного метода. Массовый диапазон составлял 120-2000 Да, и сканирование осуществляли с размером шага 0,2 Да, капиллярное напряжение устанавливали на 5000 В. Для распыления использовали N₂-газ.

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

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

Метод LCMS (А).

Колонка 1: Chromolith Performance, RP-18e, 4,6×100 мм, градиентный метод: поток: 4 мл/мин.

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

Метод LCMS (В).

Колонка 2: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×20 мм, градиентный метод: поток: 4 мл/мин.

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

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

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

Метод	UPLC (A)		UPLC (B)		UPLC (C)	
	Метод 60_100		Метод 40_80		Метод 0_60	
	Поток: 0,75		Поток: 0,65		Поток: 0,60	
	мл/мин		мл/мин		мл/мин	
Время (мин.)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)
0,0	40	60	60	40	100	0
3,00	0	100	20	80	40	60
3,20	0	100	0	100	0	100
3,69	0	100	0	100	0	100
3,70	40	60	60	40	100	0

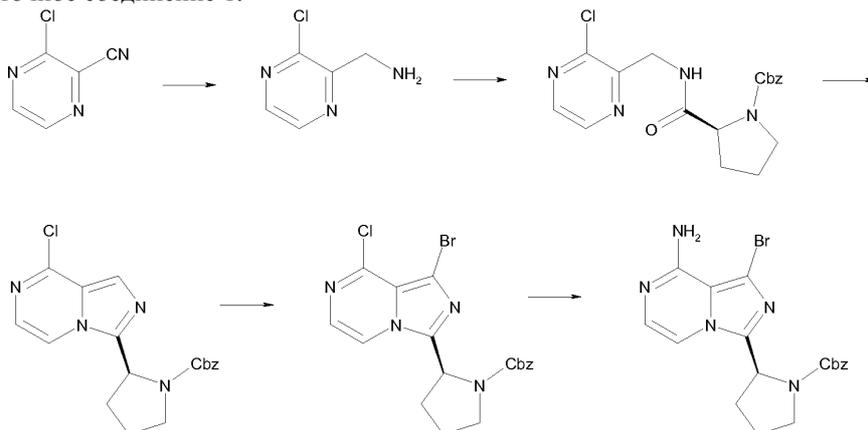
Препаративную ВЭЖХ осуществляли на колонке (50×10 мм в.д., 5 мкм, Xterra Prep MS C18) при скорости потока 5 мл/мин, объем вводимой пробы 500 мкл, при комнатной температуре и УФ-детекции при 210 нм.

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

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

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

Промежуточное соединение 1.



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

(a) (3-Хлорпиразин-2-ил)метанамин.гидрохлорид.

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

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

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

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

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

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

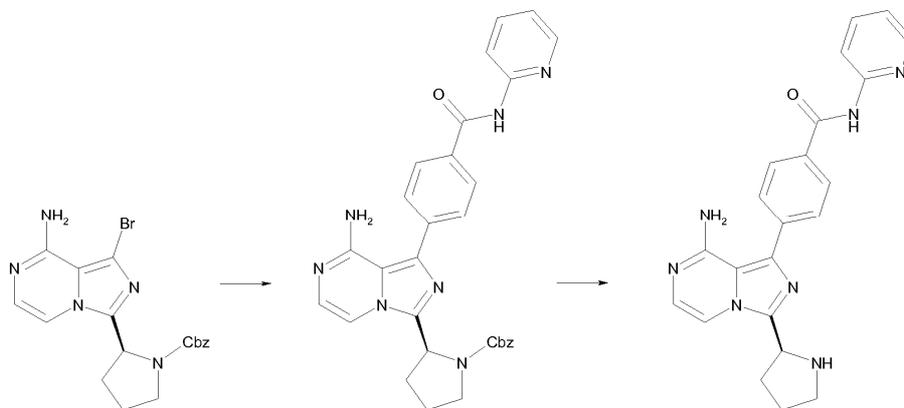
N-Бромсукцинимид (24,69 ммоль, 4,4 г) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-бензил 2-(8-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (24,94 ммоль, 8,9 г) в DMF (145 мл). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Смесь выливали (медленно) в перемешиваемую смесь воды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

очищали с использованием хроматографии на силикагеле (этилацетат/гептан=3/1 об./об.%) с получением 8,95 г (S)-бензил 2-(1-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (82,3%).

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

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

Промежуточное соединение 2.



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

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

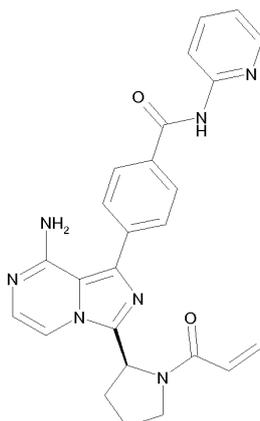
(S)-Бензил 2-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,237 ммоль, 98,5 мг) и 4-(пиридин-2-ил-аминокарбонил)бензолбороновую кислоту (0,260 ммоль, 63,0 мг) суспендировали в смеси 2N водного раствора карбоната калия (2,37 ммоль, 1,18 мл) и диоксана (2,96 мл).

Азот барботировали через смесь с последующим добавлением 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II)хлорида (0,059 ммоль, 47,8 мг). Реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при 140°C в микроволновой печи. В реакционную смесь добавляли воду с последующей экстракцией этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали. Продукт очищали с использованием силикагеля и смеси дихлорметан/метанол=9/1 об./об.% в качестве элюента с получением 97,1 мг (S)-бензил 2-(8-амино-1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (77%).

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

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

Пример 1.

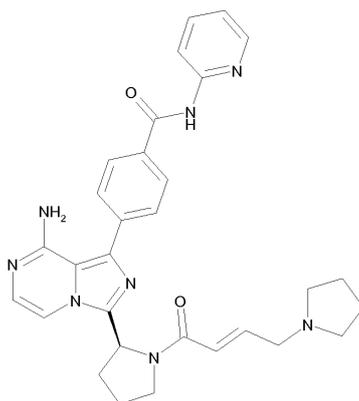


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

Пример 2.

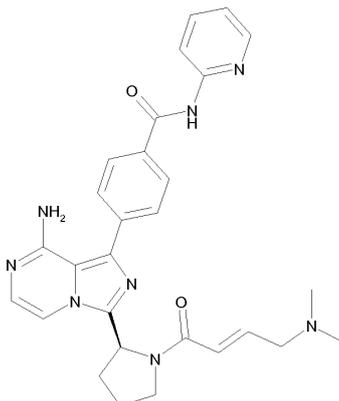


(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

Пример 3.



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

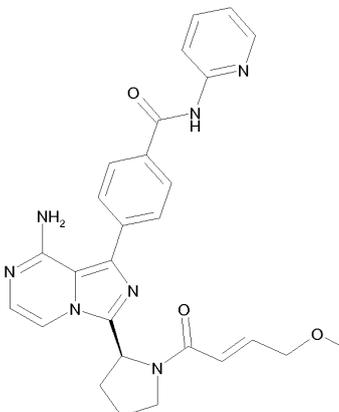
Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты, с получением указанного в заголовке соединения (11,8 мг, 46,6%).

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

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

Метоксид натрия (30%/метанол, 30,3 ммоль, 5,68 мл) добавляли через стеклянный шприц к перемешиваемому раствору 4-бромкротоновой кислоты (6,06 ммоль, 1 г) в метаноле (60 мл) при комнатной температуре. Светло-желтый раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения реакционной смеси растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой (50 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл). Добавляли 2M водный раствор гидрохлорида (3,5 мл) до тех пор, пока pH не достигал ~pH 1. Водный слой отделяли и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 650 мг (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (92%).

Пример 4.

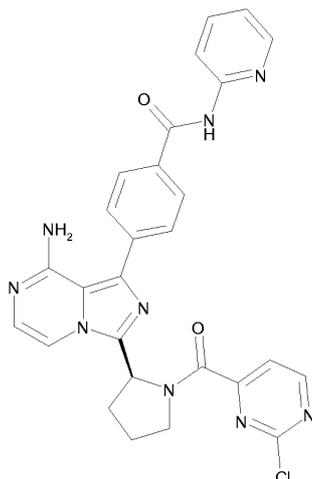


(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

Пример 5.

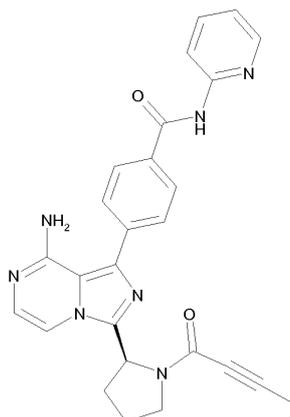


(S)-4-(8-Амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

Пример 6.

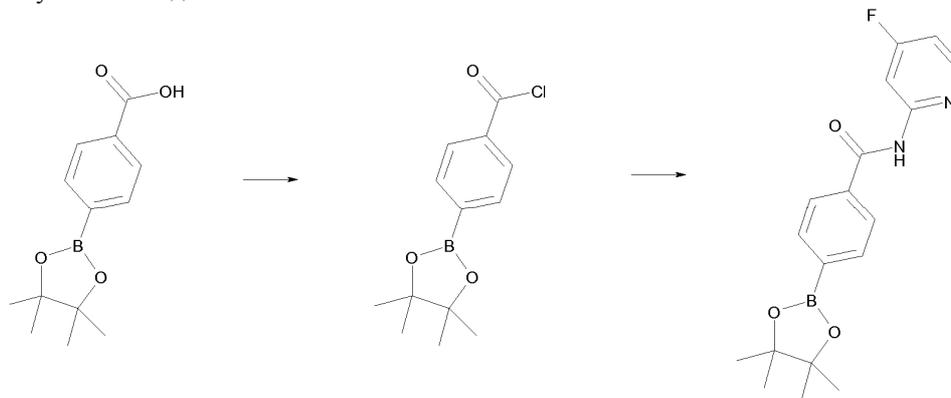


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

Промежуточное соединение 4.



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

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

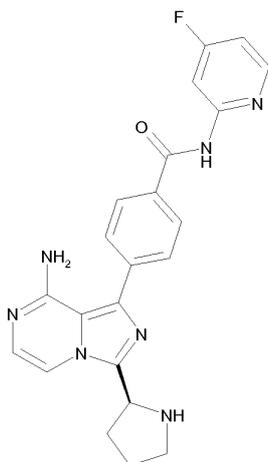
К холодному (0°C) раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты

(40,3 ммоль, 10,01 г) в дихлорметане (206 мл) добавляли каталитическое количество DMF. Раствор оксалилхлорида (101 ммоль, 8,66 мл, 12,8 г) добавляли по каплям. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 10,9 г неочищенного 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоилхлорида (101%).

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

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

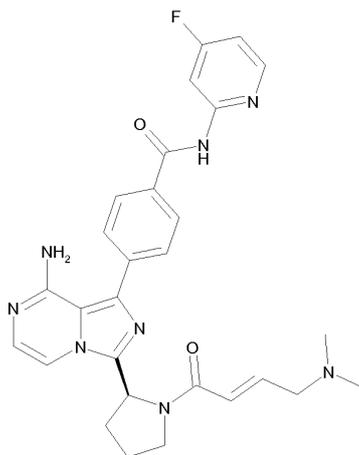
Промежуточное соединение 5.



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

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

Пример 7.

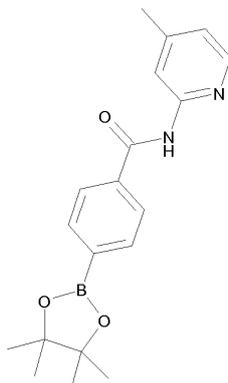


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид

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

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

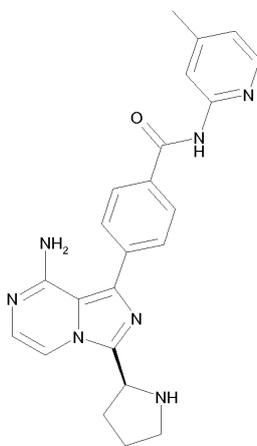
Промежуточное соединение 6.



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

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

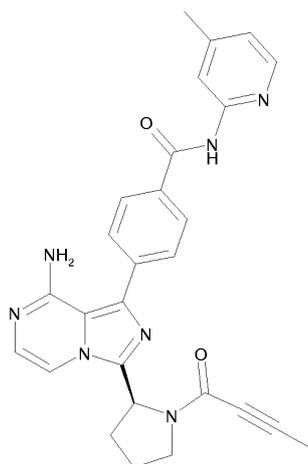
Промежуточное соединение 7.



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

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

Пример 8.

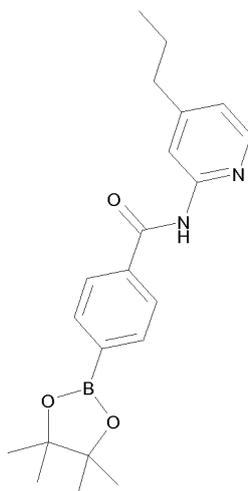


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид.

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

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

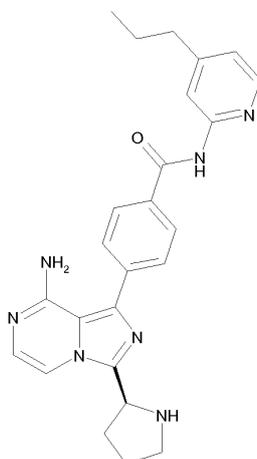
Промежуточное соединение 8.



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

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

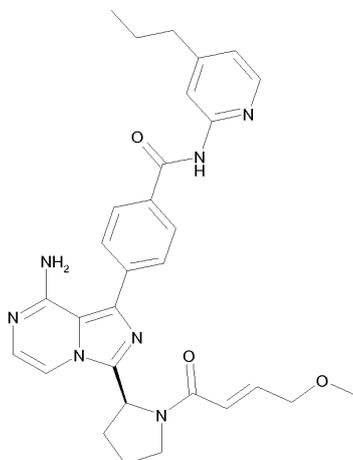
Промежуточное соединение 9.



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

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

Пример 9.

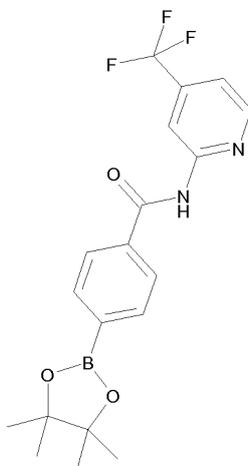


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид.

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

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

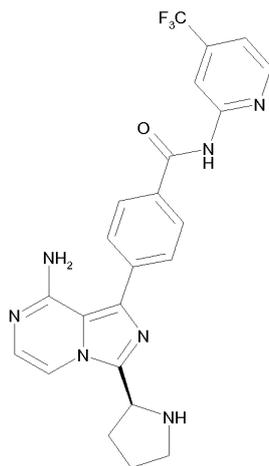
Промежуточное соединение 10.



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

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 6, исходя из 4-(трифторметил)пиридин-2-амина, с получением указанного в заголовке соединения (657,2 мг, 89%).

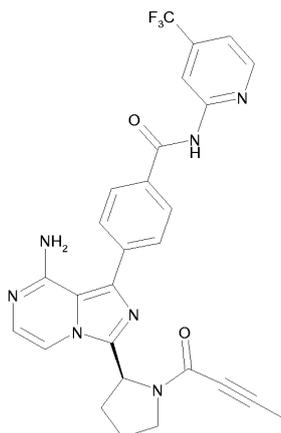
Промежуточное соединение 11.



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

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

Пример 10.

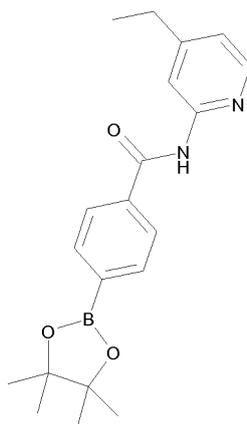


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиадин-2-ил)бензамид.

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

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

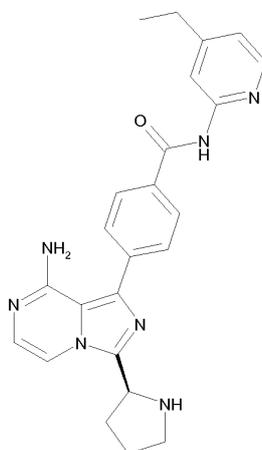
Промежуточное соединение 12.



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

Это соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 4, исходя из 4-этилпиридин-2-амина, с получением указанного в заголовке соединения (334,5 мг, 50,6%).

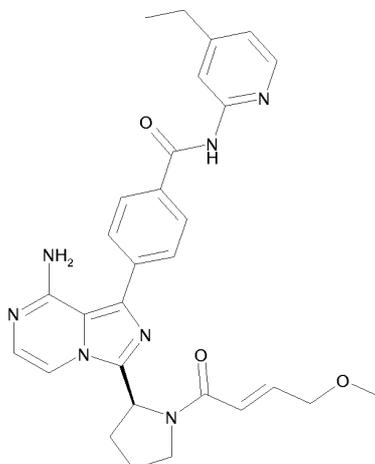
Промежуточное соединение 13.



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

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

Пример 11.



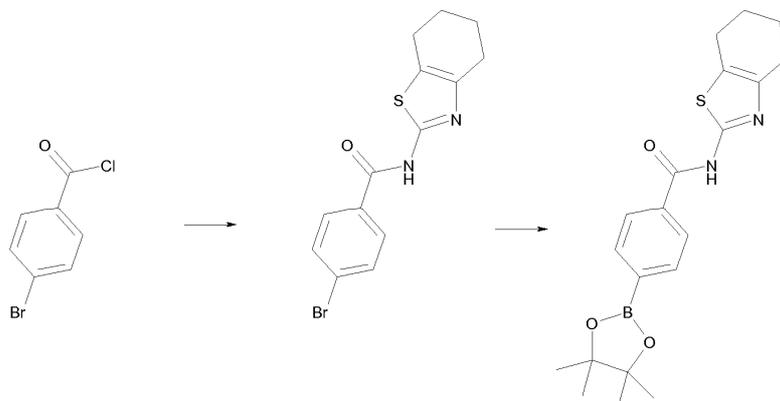
(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамида (промежуточное со-

единение 13) и (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 3) с получением указанного в заголовке соединения (10,6 мг, 28,8%).

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

Промежуточное соединение 14.



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

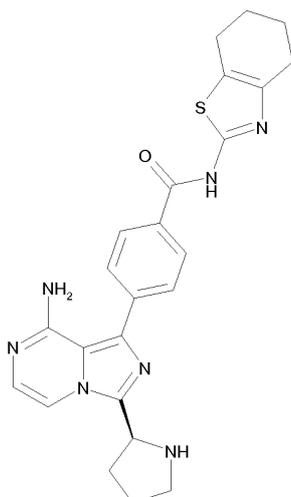
(а) 4-Бром-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид.

4-Бромбензоилхлорид (1,5 г, 6,83 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-амин (1,054 г, 6,83 ммоль) растворяли в пиридине (15 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Образовавшееся твердое вещество фильтровали, промывали водой. Твердые вещества дважды совместно упаривали с толуолом с получением 1,8 г 4-бром-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамида (78%) в виде желтого твердого вещества.

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

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

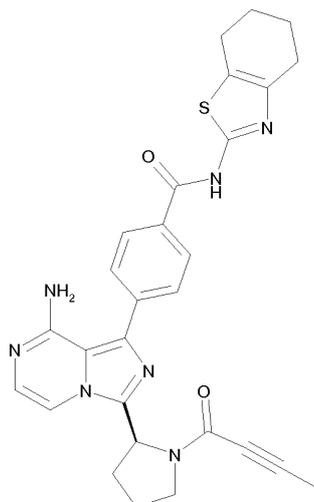
Промежуточное соединение 15.



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

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

Пример 12.

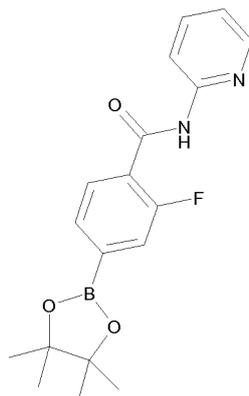


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид.

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

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

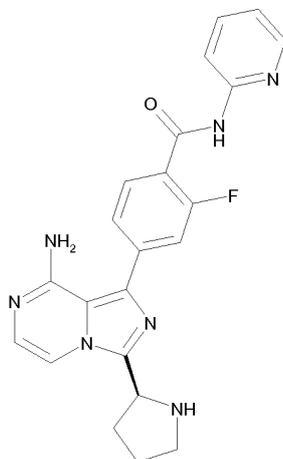
Промежуточное соединение 16.



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

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

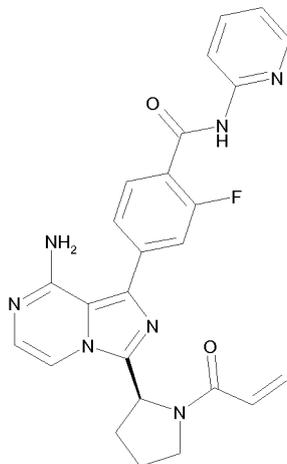
Промежуточное соединение 17.



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

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

Пример 13.

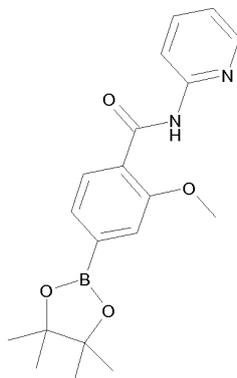


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

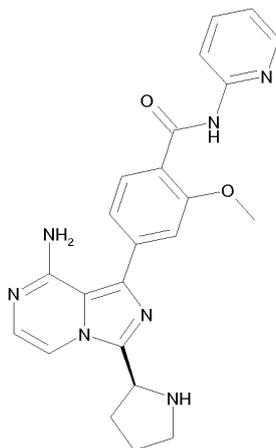
Промежуточное соединение 18.



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

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

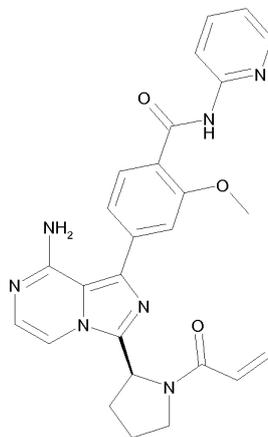
Промежуточное соединение 19.



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

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

Пример 14.

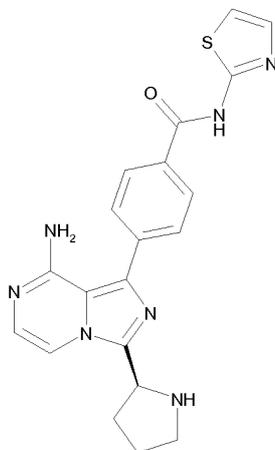


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

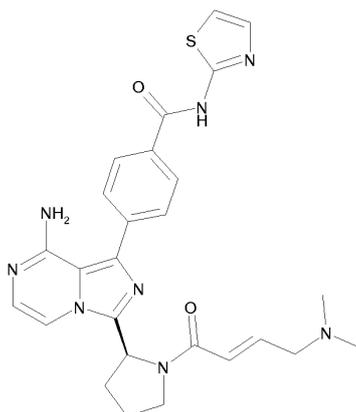
Промежуточное соединение 20.



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

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

Пример 15.

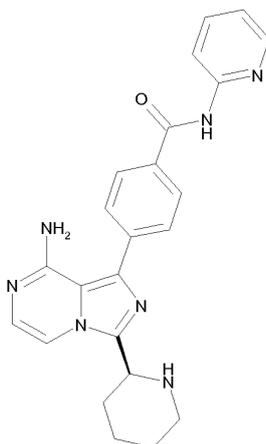


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид.

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

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

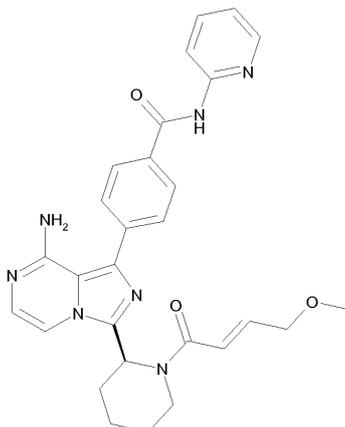
Промежуточное соединение 21.



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

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

Пример 16.

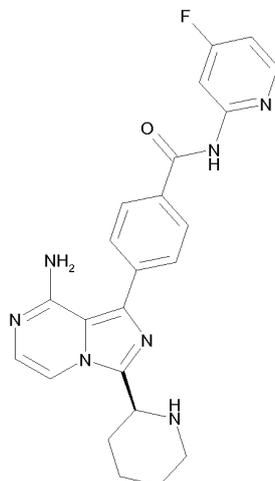


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиперидин-2-ил)бензамид.

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

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

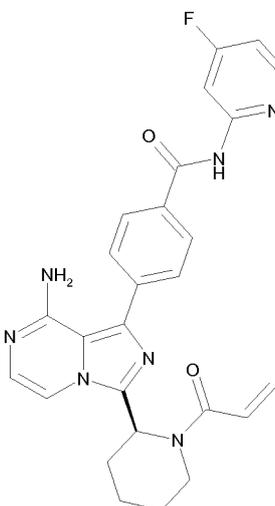
Промежуточное соединение 22.



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

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

Пример 17.

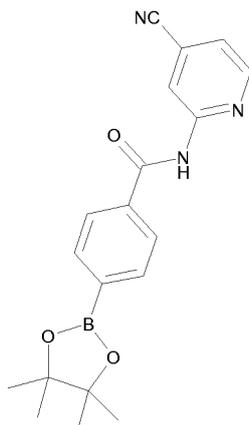


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиперидин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиперидин-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 22) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 42,7%).

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

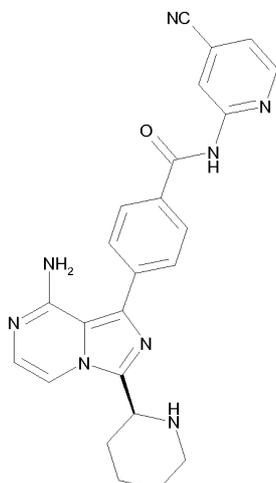
Промежуточное соединение 23.



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

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

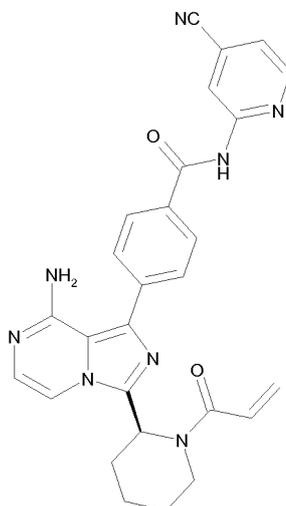
Промежуточное соединение 24.



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

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

Пример 18.

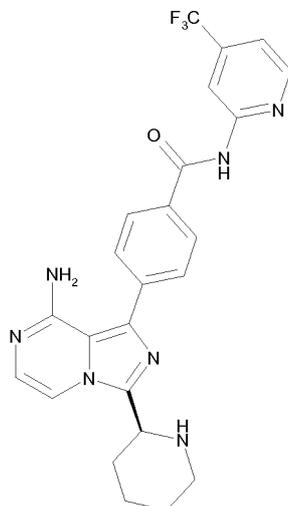


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид.

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

Данные: UPLC(C) R_t : 2,31 мин.

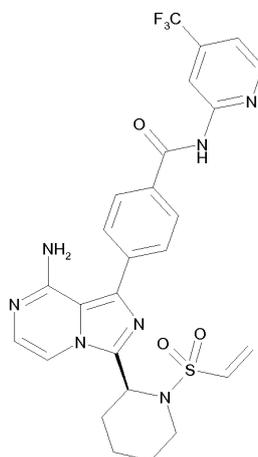
Промежуточное соединение 25.



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

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

Пример 19.

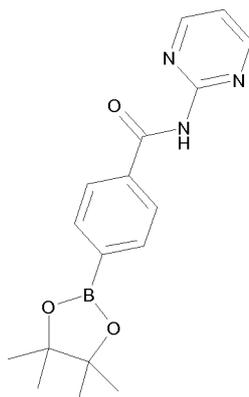


(S)-4-(8-Амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

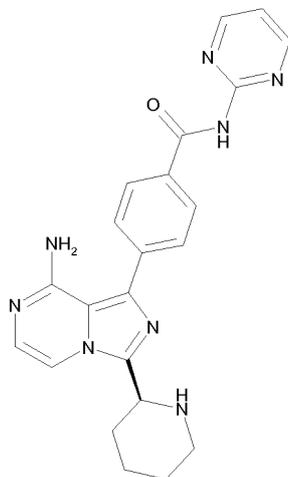
Промежуточное соединение 26.



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

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

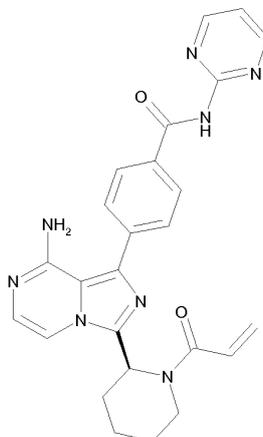
Промежуточное соединение 27.



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

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

Пример 20.



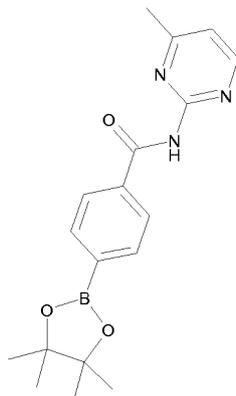
(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамида (промежуточное соедине-

ние 27) и акрилоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения (5,9 мг, 26,2%).

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

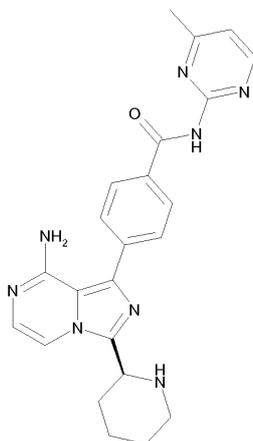
Промежуточное соединение 28.



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

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

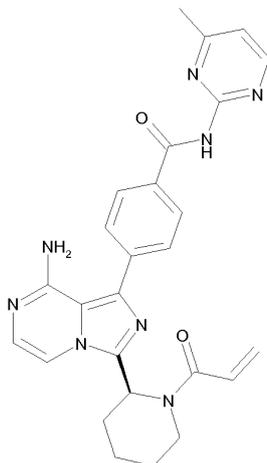
Промежуточное соединение 29.



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

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

Пример 21.

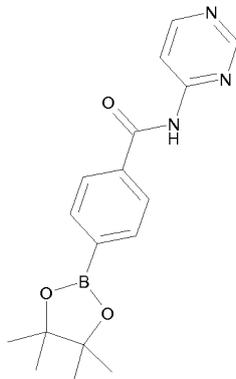


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид.

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

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

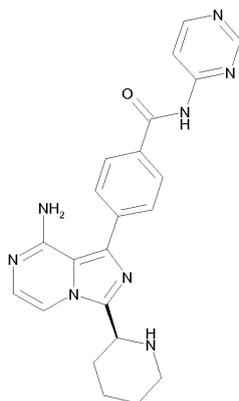
Промежуточное соединение 30.



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

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

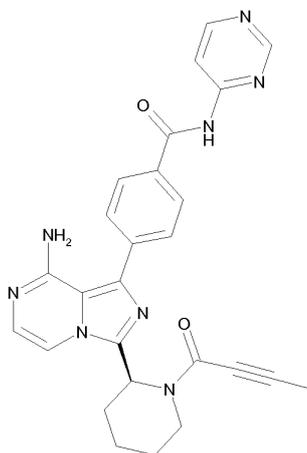
Промежуточное соединение 31.



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

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

Пример 22.

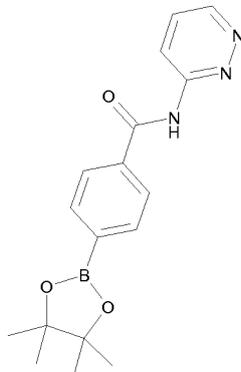


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамид.

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

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

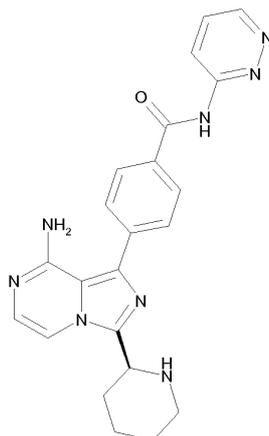
Промежуточное соединение 32.



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

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

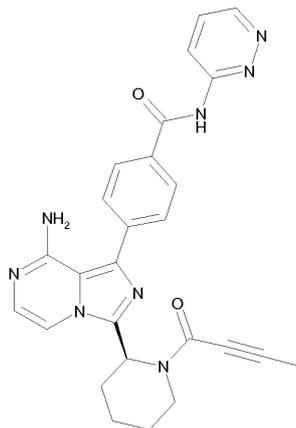
Промежуточное соединение 33.



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

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

Пример 23.

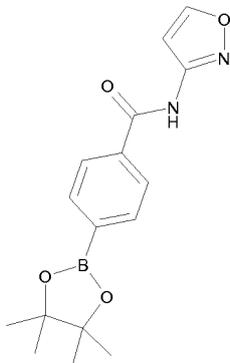


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид.

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

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

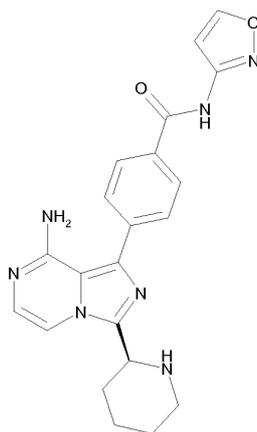
Промежуточное соединение 34.



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

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

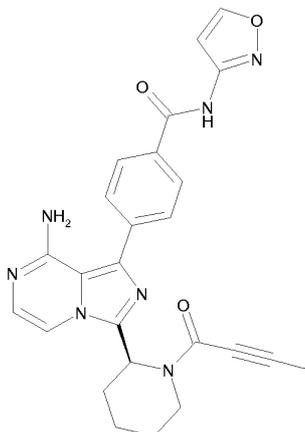
Промежуточное соединение 35.



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

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

Пример 24.

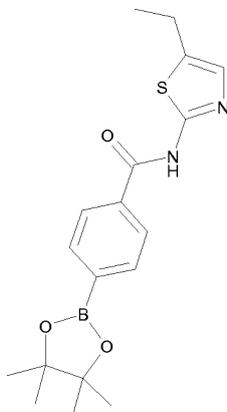


(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(изоксазол-3-ил)бензамид.

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

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

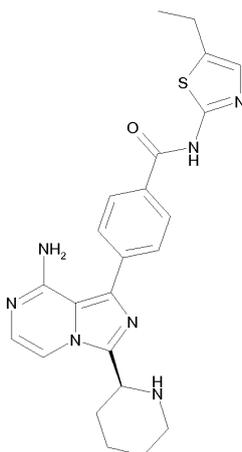
Промежуточное соединение 36.



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

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

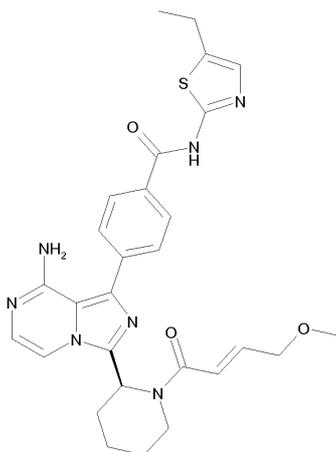
Промежуточное соединение 37.



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

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

Пример 25.

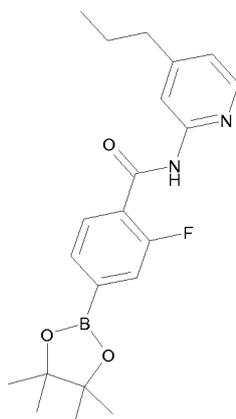


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из (S)-4-(8-амино-3-(пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамида (промежуточное соединение 37) и (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (промежуточное соединение 3), с получением указанного в заголовке соединения (11,7 мг, 47,6%).

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

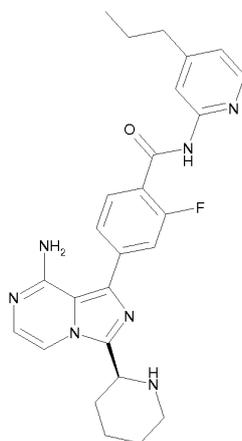
Промежуточное соединение 38.



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

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

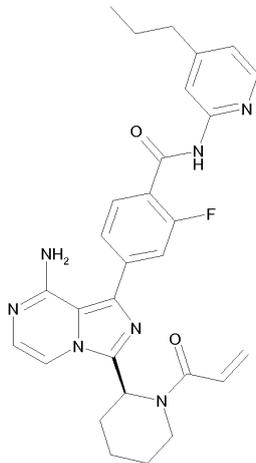
Промежуточное соединение 39.



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

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

Пример 26.

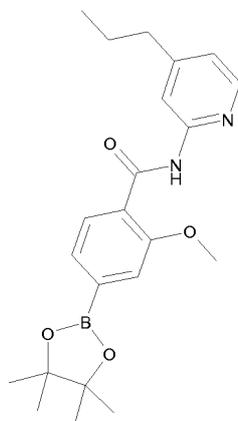


(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид.

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

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

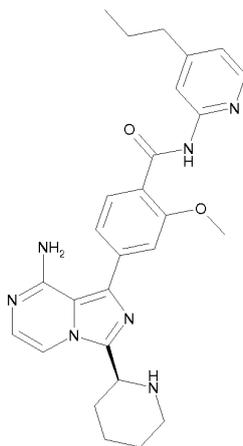
Промежуточное соединение 40.



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

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

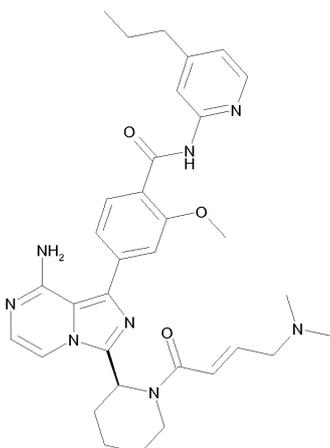
Промежуточное соединение 41.



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

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

Пример 27.

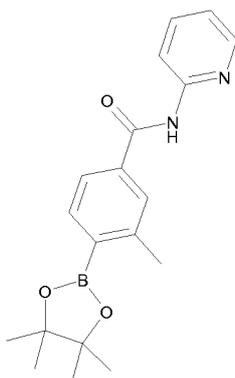


(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид.

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

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

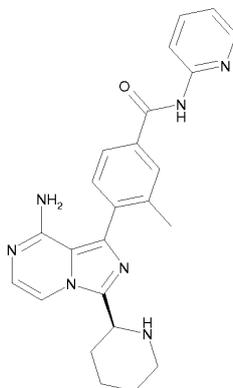
Промежуточное соединение 42.



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

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

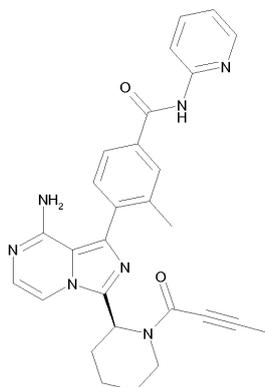
Промежуточное соединение 43.



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

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

Пример 28.

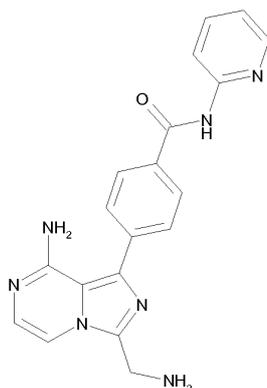


4-(8-Амино-3-((S)-1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

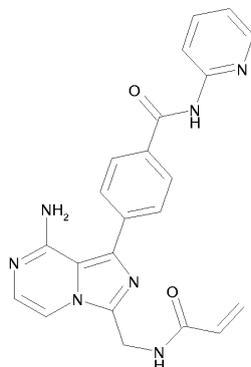
Промежуточное соединение 44.



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

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

Пример 29.

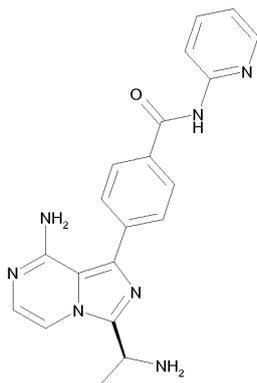


4-(3-(Акриламидометил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

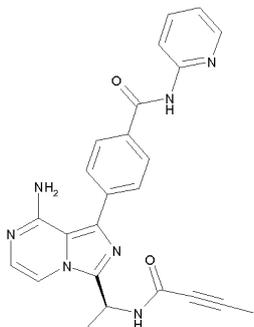
Промежуточное соединение 45.



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

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

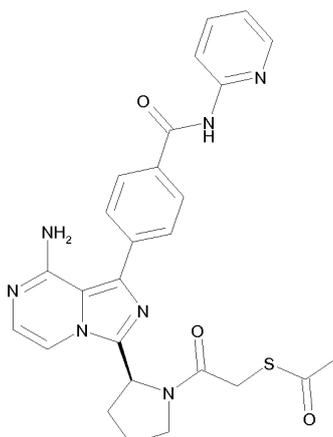
Пример 30.



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

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

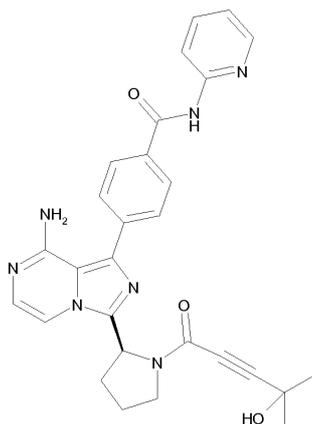
Данные: UPLC (C) R_t : 1,3 8 мин; m/z 440,3 (M+H)⁺.
Пример 31.



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

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

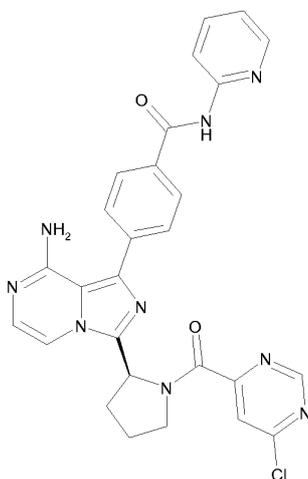
Данные: UPLC (C) R_t : 1,51 мин; m/z 516,3 (M+H)⁺.
Пример 32.



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

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

Данные: UPLC (C) R_t : 1,53 мин; m/z 510,3 (M+H)⁺.
Пример 33.

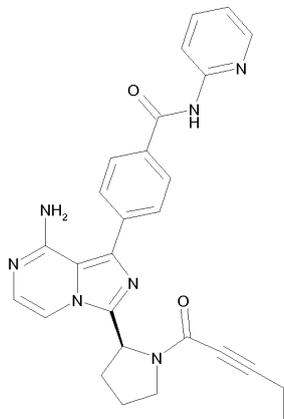


(S)-4-(8-Амино-3-(1-(6-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

Пример 34.

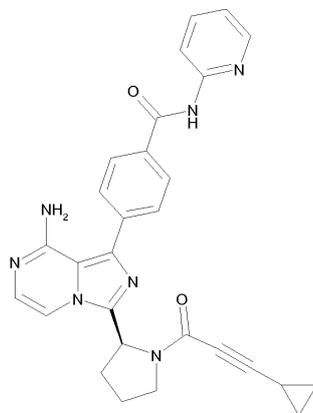


(S)-4-(8-Амино-3-(1-пент-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

Пример 35.

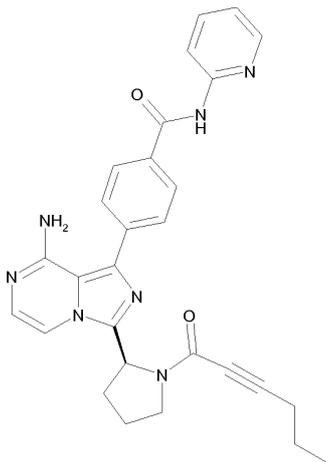


(S)-4-(8-Амино-3-(1-(3-циклопропилпропиолоил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

Пример 36.

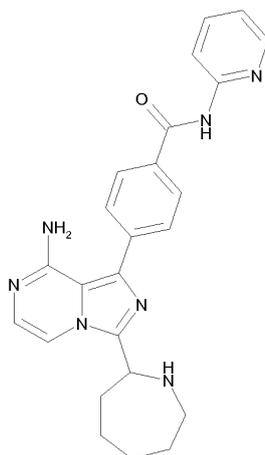


(S)-4-(8-Амино-3-(1-гекс-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 2, из соединения, описанного в промежуточном соединении 2b, и гекс-2-иновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (8,1 мг, 2 6,2%).

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

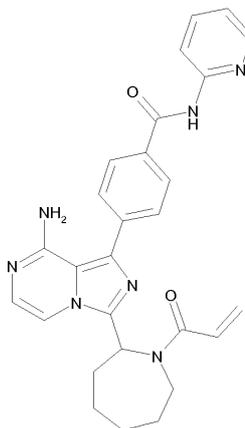
Промежуточное соединение 46.



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

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

Пример 37.

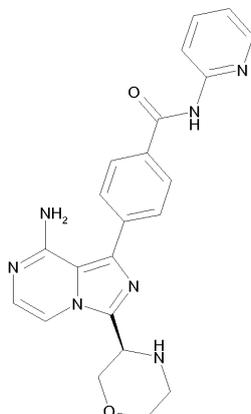


4-(3-(1-Акрилоилазепан-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

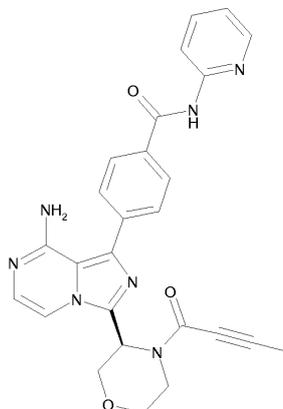
Промежуточное соединение 47.



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

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

Пример 38.

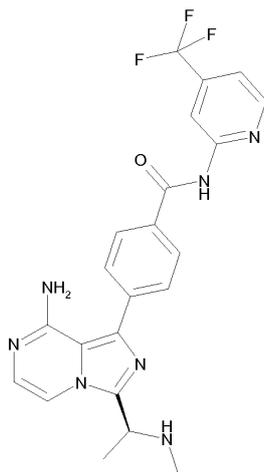


(R)-4-(8-Амино-3-(4-бут-2-иноилморфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

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

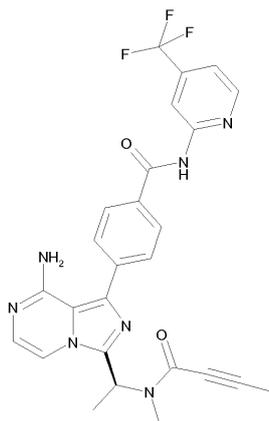
Промежуточное соединение 48.



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

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

Пример 39.



(S)-4-(8-амино-3-(1-(N-метилбут-2-инамидо)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид.

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

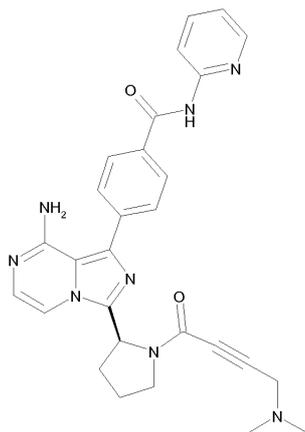
Данные: UPLC (C) R_t : 2,54 мин; m/z 522,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 49.

4-(Диметиламино)бут-2-иновая кислота.

n-BuLi в гексане (2,5M, 24,06 ммоль, 9,62 мл) медленно добавляли к раствору N,N-диметилпроп-2-ин-1-амина (24,06 ммоль, 2,59 мл, 2 г) в безводном ТГФ (10 мл) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, затем одной порцией добавляли измельченный CO₂ (241 ммоль, 10,59 г) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Полученный раствор вливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали в вакууме с получением неочищенной аминокислоты. Эту кислоту растворяли в метаноле и нерастворимые соли удаляли путем фильтрации. Фильтрат упаривали с получением 3,25 г 4-(диметиламино)бут-2-иновой кислоты (106%).

Пример 40.



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

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

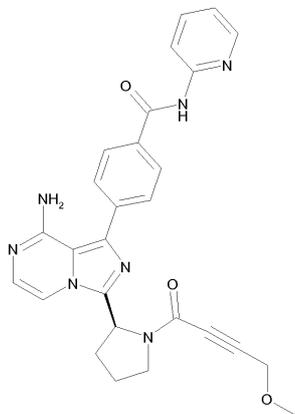
Данные: UPLC (C) R_t : 0,97 мин; m/z 509,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 50.

4-Метоксибут-2-иновая кислота.

n-BuLi в гексане (2,5M, 28,5 ммоль, 11,41 мл) медленно добавляли к раствору 3-метоксипроп-1-ина (28,5 ммоль, 2,41 мл, 2 г) в сухом ТГФ (10 мл) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, затем одной порцией добавляли измельченный CO₂ (285 ммоль, 12,56 г) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Полученный раствор вливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали в вакууме с получением неочищенной аминокислоты. Эту кислоту растворяли в метаноле и нерастворимые соли удаляли путем фильтрации. Фильтрат упаривали с получением 3,35 г 4-метоксибут-2-иновой кислоты (103%).

Пример 41.



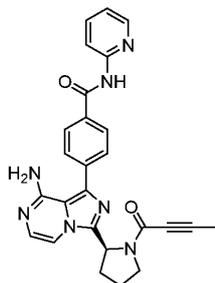
(S)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид.

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

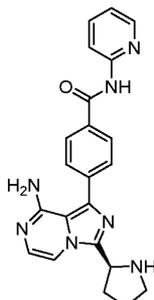
Данные: UPLC (C) R_t : 1,44 мин; m/z 496,2 (M+H)⁺.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения (1)

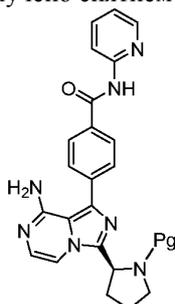


или его фармацевтически приемлемой соли, где способ включает взаимодействие соединения (2)



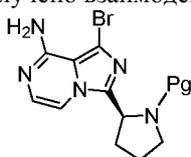
с 2-бутиновой кислотой для получения соединения (1).

2. Способ по п.1, где соединение (2) получено снятием защиты у соединения (3)

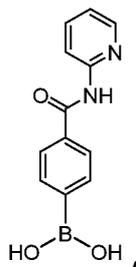


где Pg представляет собой защитную группу,
для получения соединения (2).

3. Способ по п.2, где соединение (3) получено взаимодействием соединения (4)



где Pg является защитной группой,
с соединением (5)



для получения соединения (3).

4. Способ по п.1, где соединение (2) взаимодействует с 2-бутиновой кислотой в присутствии основания.

5. Способ по п.4, где основание включает триэтиламин.

6. Способ по п.1, где соединение (2) взаимодействует с 2-бутиновой кислотой в присутствии связующего агента.

7. Способ по п.6, где связующий агент включает О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.
8. Способ по п.2, где стадию снятия защиты проводят с кислотой.
9. Способ по любому из пп.2 или 3, где защитная группа представляет собой бензилоксикарбонил.
10. Способ по п.3, где соединение (4) контактирует с соединением (5) в присутствии основания.
11. Способ по п.10, где основание представляет собой карбонат.
12. Способ по п.10, где основание представляет собой карбонат калия.
13. Способ по п.3, где соединение (4) контактирует с соединением (5) в присутствии катализатора.
14. Способ по п.13, где катализатор включает палладиевый катализатор.
15. Способ по п.13, в котором катализатор включает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II)хлорид или тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0).

