

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038028**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.24

(21) Номер заявки
201891063

(22) Дата подачи заявки
2016.11.08

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОИМИДАЗОПИРАЗИНОНА, ПРИМЕНИМЫЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА**

(31) **62/252,726; 62/401,351**

(32) **2015.11.09; 2016.09.29**

(33) **US**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/EP2016/076932**

(87) **WO 2017/080979 2017.05.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Уорд Ричард Эндрю, Джонс
Клиффорд Дэвид, Суоллоу Стивен,
Грэм Марк Эндрю, Добсон Эндрю
Хорнби, Маккэйб Джеймс Фрэнсис
(GB)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

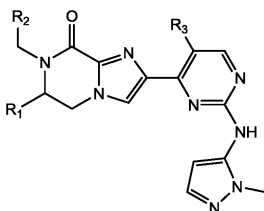
(56) **WO-A1-2016162325**

WO-A2-2007042784

JEFFREY T. BAGDANOFF ET AL.:"Tetrahydropyrrolo-diazepenones as inhibitors of ERK2 kinase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 18, 30 July 2015 (2015-07-30), pages 3788-3792, XP055289847, AMSTERDAM, NL, ISSN: 0960-894X, DOI:10.1016/j.bmcl.2015.07.091, the whole document

WO-A1-2012085038

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым аддуктам, где R^1 , R^2 и R^3 имеют любое из значений, определенных выше в описании в данном документе; кристаллическим формам указанных соединений; применению указанных соединений для предупреждения рака; фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения; и комбинации, содержащей указанные соединения.



(I)

B1**038028****038028****B1**

Настоящее изобретение относится к некоторым производным дигидроимидазопиразинона и их фармацевтически приемлемым солям, которые избирательно ингибируют ERK и обладают противораковой активностью. Настоящее изобретение также относится к применению указанных производных дигидроимидазопиразинона и их фармацевтически приемлемых солей в способах лечения организма человека или животного, например, в предупреждении или лечении рака. Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям, вовлеченным в получение указанных производных дигидроимидазопиразинона, и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные производные дигидроимидазопиразинона и их фармацевтически приемлемые соли.

Протеинкиназы играют ключевую регуляторную роль практически в каждом аспекте клеточной биологии. Группа MAP-киназ млекопитающих состоит из цитоплазматических серин/треониновых протеинкиназ, которые участвуют в передаче клеточных сигналов от плазматической мембраны к ядру. Существует множество сигнальных каскадов MAPK, каждый из которых состоит из 3 компонентов: киназы MAPK (MAP3K), киназы MAPK (MAP2K) и MAPK. Активированные MAP-киназы фосфорилируют ряд субстратов, в том числе другие протеинкиназы, протеинфосфатазы, факторы транскрипции и другие функциональные белки. Сигнальный каскад RAS-RAF-MEK-ERK участвует в регуляции прохождения по клеточному циклу, пролиферации, выживания, метаболизма клеток и транскрипции.

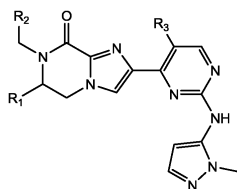
ERK1 и ERK2 представляют собой повсеместно экспрессируемые MAPK-киназы, участвующие в сигнальном каскаде RAS-RAF-MEK-ERK, обе из которых содержат уникальные N- и C-концевые удлинения, обеспечивающие специфичность передачи сигнала, в дополнение к вставке из 31 аминокислотного остатка в киназном домене, обеспечивающей дополнительную функциональную специфичность. ERK1 и ERK2 активируются в широком разнообразии типов клеток митогенными и другими стимулами, что в результате приводит к активации нескольких изоформ RAS (HRAS, NRAS и KRAS). Активация RAS приводит к привлечению и активации изоформ RAF (ARAF, BRAF и CRAF) и последующей активации MEK1 и MEK2, протеинкиназ с двойной специфичностью, которые опосредуют фосфорилирование тирозина и треонина ERK1 и ERK2. ERK1 и ERK2 имеют большое количество идентифицированных цитоплазматических и ядерных субстратов (литературный источник Yoon S., Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions; Growth Factors 2006, 24, 21-44).

Сигнальный каскад RAS-RAF-MEK-ERK дерегулирован при ряде заболеваний, включающих повреждение головного мозга, рак, гипертрофию сердца, сахарный диабет и воспаление. В частности, при раке мутации KRAS имеют место примерно в 58% случаев рака поджелудочной железы, 33% случаев рака ободочной и прямой кишки и 31% случаев рака желчных протоков, а мутации NRAS в 18% случаев меланомы. Онкогенные мутации в RAS в результате приводят к повышению активности ERK во многих опухолях. В дополнение, мутации BRAF имеют место примерно в 40-60% случаев меланомы, 40% случаев рака щитовидной железы и 20% случаев рака ободочной и прямой кишки (литературный источник Vakiani E, Solit DB. KRAS and BRAF; drug targets and predictive biomarkers; Journal of Pathology 2011, 223, 219-29). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что сигнальный каскад RAS-RAF-MEK-ERK представляет собой привлекательный сигнальный путь для средств противораковой терапии в широком спектре опухолей человека.

Авторы настоящего изобретения обнаружили ряд химических соединений, характеризующихся избирательностью ингибирования ERK среди других киназ в одном и том же сигнальном каскаде.

При упоминании ингибирования ERK в данном документе его следует понимать как означающее ингибирование ERK1 и/или ERK2, в частности ERK2.

Согласно одному аспекту предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый аддукт



(I),

где

R¹ представляет собой водород, C₁₋₃-алкил или -CH₂OMe;

R² представляет собой пиридинил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₃-алкила, дифторметила и трифторметила; или

R² представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₃-алкила, дифторметила и трифторметила; или

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный при одном или двух атомах углерода

кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, дифторметила, трифторметила, метокси и $-\text{OCHF}_2$; и

R^3 представляет собой водород, C_{1-3} -алкил или хлор.

В одном аспекте R^1 представляет собой водород, метил или $-\text{CH}_2\text{OMe}$;

R^2 представляет собой пиридирил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метила, дифторметила и трифторметила; или R^2 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метила, дифторметила и трифторметила; или

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный при одном или двух атомах углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, дифторметила, трифторметила, метокси и $-\text{OCHF}_2$; и

R^3 представляет собой водород, метил или хлор.

В другом аспекте R^1 представляет собой водород, метил или $-\text{CH}_2\text{OMe}$;

R^2 представляет собой пиридирил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метила, дифторметила и трифторметила; или R^2 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца трифторметилем; или

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный при одном или двух атомах углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, дифторметила и метокси; и

R^3 представляет собой водород, метил или хлор.

Предпочтительно, R^2 представляет собой 6-(дифторметил)пиридин-2-ил, 3-хлорфенил, 3,4-дифторфенил или 3,5-дифторфенил.

Более предпочтительно R^2 представляет собой 6-(дифторметил)пиридин-2-ил.

Предпочтительно R^2 представляет собой 3-хлорфенил.

Более предпочтительно R^2 представляет собой 3,4-дифторфенил.

Предпочтительно R^2 представляет собой 3,5-дифторфенил.

Указанное соединение может представлять собой любое соединение из примеров 1-41, приведенных далее.

Предпочтительно, указанное соединение представляет собой

(*S*)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-

6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он;

(*S*)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он;

(*R*)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он или

(*S*)-7-(3,5-дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он.

Соединение может представлять собой (*R*)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-

(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-

дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он.

Фармацевтически приемлемый аддукт указанного соединения может представлять собой соль (*R*)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-она и этансульфоновой кислоты.

Согласно другому аспекту предусматривается кристаллическая форма соли (*R*)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-она и этансульфоновой кислоты, где указанная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией со специфическими пиками при углах 2-тета, равных 23,3, 16,7, 21,6, 13,6 и 7,3.

Фармацевтически приемлемый аддукт соединения формулы (I) может представлять собой сокристалл (*R*)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-она и адипиновой кислоты.

Согласно другому аспекту предусматривается кристаллическая форма фармацевтически приемлемого аддукта (*R*)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-она и адипиновой кислоты, где указанная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией со специфиче-

скими пиками при углах 2-тета, равных 8,6, 9,8, 17,8, 6,3 и 10,3.

Согласно еще одному аспекту предусматривается применение указанного соединения или его фармацевтически приемлемого аддукта для предупреждения рака у теплокровного животного, такого как человек.

Рак может представлять собой NSCLC, рак поджелудочной железы или рак ободочной и прямой кишки.

Согласно другому аспекту предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый аддукт и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Согласно еще одному аспекту предусматривается комбинация для лечения рака, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый аддукт и другое противоопухолевое средство.

Термин "необязательно замещенный" понимают как означающий "замещенный или незамещенный".

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам как с прямой, так и с разветвленной цепью, имеющим указанное количество атомов углерода. Ссылки на отдельные алкильные группы, такие как "пропил", характеризуют только вариант с прямой цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил", характеризуют только вариант с разветвленной цепью.

Примерами C_{1-3} -алкила являются метил, этил, пропил и изопропил.

Примеры C_{1-4} -алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил.

Термины "атом галогена" или "галоген", используемые в данном документе, относятся к фтору, хлору, бром и йоду. В определенных вариантах осуществления термин "галоген" может относиться к фтору, хлору и бром. В определенных вариантах осуществления термин "галоген" может относиться к фтору и хлору. В определенных вариантах осуществления термин "галоген" может относиться к фтору. В определенных вариантах осуществления термин "галоген" может относиться к хлору. В определенных вариантах осуществления термин "галоген" может относиться к бром.

Некоторые соединения формулы (I) имеют хиральный центр, и будет понятно, что такое соединение формулы (I) можно получать, выделять и/или поставлять при наличии или в отсутствие в дополнение к нему одного или нескольких из 2 других возможных энантиомерных изомеров соединения формулы (I) в любых относительных долях. Получение энантиомерно обогащенных/энантиомерно чистых соединений можно проводить с помощью стандартных методик органической химии, хорошо известных из уровня техники, например путем синтеза из энантиомерно обогащенных или энантиомерно чистых исходных материалов, применения соответствующего энантиомерно обогащенного или энантиомерно чистого катализатора в ходе синтеза и/или путем разделения рацемической или частично обогащенной смеси стереоизомеров, например, посредством хиральной хроматографии.

Для применения в области фармацевтики может быть предпочтительным получение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли без присутствия других стереоизомерных форм в больших количествах.

Соответственно в одном варианте осуществления раскрыта композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в энантиомерном избытке (% ee), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно получать, применять или поставлять в аморфной форме, кристаллической форме или полукристаллической форме, и любое указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть способны образовывать более чем одну кристаллическую/полиморфную форму, в том числе гидратированные формы (например, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или гидрат другого стехиометрического состава) и/или сольватированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все без исключения такие твердые формы соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительных вариантах осуществления предусматривается соединение формулы (I), получаемое с помощью способов, описанных далее в данном документе в разделе "Примеры".

Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Следует понимать, что изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C .

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является, например,

соль присоединения кислоты.

Дополнительной подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является, например, соль, которая образуется в организме человека или животного после введения соединения формулы (I) в указанный организм человека или животного.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) также может являться, например, соль присоединения кислоты соединения формулы (I), например соль присоединения кислоты, образуемая с неорганической или органической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота или трифторуксусная кислота. Фармацевтически приемлемыми солями соединения формулы (I) также могут являться соли присоединения кислоты, образуемые с кислотой, такой как одна из следующих: уксусная кислота, адипиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, D,L-молочная кислота, этандисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, L-винная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, нападизиловая кислота, фосфорная кислота, сахарин, янтарная кислота или толуолсульфоновая кислота (такая как p-толуолсульфоновая кислота). Следует понимать, что фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) составляет один аспект настоящего изобретения.

Соединение формулы (I) можно получать в виде сокристаллической твердой формы. Во избежание неоднозначности сокристалл относится к твердым веществам, которые представляют собой кристаллические однофазовые материалы, состоящие из соединения формулы (I) и по меньшей мере одного другого молекулярного и/или ионного соединения, называемого в данном документе коформером, как правило, в стехиометрическом соотношении, которые не являются ни сольватами, ни простыми солями. В сущности говоря, если соединение формулы (I) и его коформер имеют ΔpK_a (pK_a (основание) - pK_a (кислота)) > 1 , то будет происходить значительный перенос протонов в результате ионизации и потенциальное образование соли, а не сокристалла.

В то же время, если соединение формулы (I) и его коформер имеют ΔpK_a (pK_a (основание) - pK_a (кислота)) < 1 , то будет происходить незначительный перенос протонов. Если данный критерий удовлетворяется, то объект соединение-коформер следует классифицировать как сокристалл. В сокристалле молекулы соединения и коформера взаимодействуют посредством образования водородных связей и, возможно, других нековалентных взаимодействий. Следует отметить, что сокристалл сам может образовывать сольваты, в том числе гидраты.

Фармацевтически приемлемыми сокристаллами соединения формулы (I) могут являться, например, сокристаллы адипиновой кислоты или фумаровой кислоты. Следует понимать, что фармацевтически приемлемый сокристалл соединения формулы (I) составляет другой аспект настоящего изобретения.

Следует понимать, что термин "аддукт", описанный в данном документе, охватывает как фармацевтически приемлемые соли, так и фармацевтически приемлемые сокристаллы соединения формулы (I). Специалист в данной области будет способен на основании разности pK_a соединения и его коформера, описанных выше в данном документе, определить, образуется ли соль или сокристалл. В одном аспекте аддукт представляет собой соль. В другом аспекте аддукт представляет собой сокристалл.

Как правило, ссылку на "фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I)" (или один или несколько примеров) в любом варианте осуществления или аспекте в данном документе следует понимать как включающую соединение формулы (I) (или соответственно любые один или несколько примеров), представленное в виде фармацевтически приемлемого сокристалла или в более широком смысле описанное как (фармацевтически приемлемый) аддукт, если контекст не требует иного.

Термин "фармацевтически приемлемый сокристалл соединения формулы (I)" следует понимать как относящийся к сокристаллу, образуемому соединением формулы (I) и фармацевтически приемлемым противоионом (коформером). Аналогично, термин "фармацевтически приемлемый аддукт соединения формулы (I)" следует понимать как относящийся к аддукту (соли или сокристаллу), образуемому соединением формулы (I) и фармацевтически приемлемым противоионом (коформером).

Аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и этансульфоновой кислоты, называемый в данном документе формой 1, характеризуется тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений угла 2θ , измеренных с применением $CuK\alpha$ -излучения: 23,3 и 16,7.

Аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется тем, что дает картину порошковой рентгеновской дифракции, по сути соответствующую показанной на фиг. 1. Десять пиков порошковой рентгеновской дифракции показаны в табл. 1.

Таблица 1. Десять пиков порошковой рентгеновской дифракции для аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, формы 1

Угол 2-тета (2 θ)	Интенсивность, %
23,3	100
16,7	72
21,6	67
13,6	67
7,3	47
19,6	37
25,8	33
28,1	32
14,5	25
11,0	24

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с одним специфическим пиком при угле 2-тета приблизительно = 23,3°.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с одним специфическим пиком при угле 2-тета приблизительно = 16,7°.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с двумя специфическими пиками при углах 2-тета приблизительно = 23,3° и 16,7°.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции со специфическими пиками при углах 2-тета приблизительно = 23,3, 16,7, 21,6, 13,6, 7,3, 19,6, 25,8, 28,1, 14,5, 11,0°.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, по сути такой же, как картина порошковой рентгеновской дифракции, показанная на фиг. 1.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с одним специфическим пиком при угле 2-тета = 23,3° плюс-минус 0,2° угла 2-тета.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с одним специфическим пиком при угле 2-тета = 16,7° плюс-минус 0,2° угла 2-тета.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с двумя специфическими пиками при углах 2-тета = 23,3° и 16,7°, где указанные значения могут находиться в диапазоне плюс-минус 0,2° угла 2-тета.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции со специфическими пиками при углах 2-тета = 23,3, 16,7, 21,6, 13,6, 7,3, 19,6, 25,8, 28,1, 14,5, 11,0°, где указанные значения могут находиться в диапазоне плюс-минус 0,2° угла 2-тета.

Анализ аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, формы 1, по методу DSC демонстрирует эндотерму плавления с началом при 203,8°C и пиком при 204,6°C (фиг. 2).

Таким образом, анализ по методу DSC демонстрирует, что аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, является тугоплавким твердым веществом с началом плавления при приблизительно 203,8°C и пиком при приблизительно 204,6°C.

Аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, называемый в данном документе формой 1, характеризуется тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений угла 2θ , измеренных с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения: 8,6 и 9,8.

Аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется тем, что дает картину порошковой рентгеновской дифракции, по сути соответствующую показанной на фиг. 3. Десять пиков порошковой рентгеновской дифракции показаны в табл. 2.

Таблица 2. Десять пиков порошковой рентгеновской дифракции для аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, формы 1

Угол 2-тета (2θ)	Интенсивность, %
8,6	100
9,8	58
17,8	18
6,3	13
10,3	13
25,8	12
19,1	11
22,8	11
25,1	11
13,2	11

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с одним специфическим пиком при угле 2-тета приблизительно = 8,6°.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с одним специфическим пиком при угле 2-тета приблизительно = 9,8°.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с двумя специфическими пиками при углах 2-тета приблизительно = 8,6° и 9,8°.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции со специфическими пиками при углах 2-тета приблизительно = 8,6, 9,8, 17,8, 6,3, 10,3, 25,8, 19,1, 22,8, 25,1, 13,2°.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, по сути такой же, как картина порошковой рентгеновской дифракции, показанная на фиг. 3.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с одним специфическим пиком при угле 2-тета = 8,6° плюс-минус 0,2° угла 2-тета.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с одним специфическим пиком при угле 2-тета = 9,8° плюс-минус 0,2° угла 2-тета.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-

метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции по меньшей мере с двумя специфическими пиками при углах 2-тета = 8,6° и 9,8°, где указанные значения могут находиться в диапазоне плюс-минус 0,2° угла 2-тета.

Кристаллическая форма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции со специфическими пиками при углах 2-тета = 8,6, 9,8, 17,8, 6,3, 10,3, 25,8, 19,1, 22,8, 25,1, 13,2°, где указанные значения могут находиться в диапазоне плюс-минус 0,2° угла 2-тета.

Анализ аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, формы 1, по методу DSC демонстрирует эндотерму плавления с началом при 185,4°C и пиком при 186,2°C (фиг. 4).

Таким образом, анализ по методу DSC демонстрирует, что аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, является тугоплавким твердым веществом с началом плавления при 185,4°C и пиком при 186,2°C.

В случаях, когда указано, что настоящее изобретение относится к кристаллической форме аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форме 1, и/или кристаллической форме аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форме 1, степень кристалличности в удобных случаях превышает приблизительно 60%, в более удобных случаях превышает приблизительно 80%, предпочтительно превышает приблизительно 90% и более предпочтительно превышает приблизительно 95%. Степень кристалличности наиболее предпочтительно превышает приблизительно 98%.

Аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, дает картины порошковой рентгеновской дифракции, по сути такие же, как картины порошковой рентгеновской дифракции, показанные на фиг. 1, и имеет десять (значений углов 2-тета), показанных в табл. 1. Аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, дает картины порошковой рентгеновской дифракции, по сути такие же, как картины порошковой рентгеновской дифракции, показанные на фиг. 3, и имеет десять (значений углов 2-тета), показанных в табл. 2. Будет понятно, что значения углов 2-тета на картине порошковой рентгеновской дифракции могут незначительно варьироваться в разных аппаратах или в разных образцах, и поэтому приведенные значения не должны истолковываться как абсолютные.

Известно, что может быть получена картина порошковой рентгеновской дифракции, которая имеет одну или несколько погрешностей измерения в зависимости от условий измерения (таких как применяемое оборудование или аппарат). В частности, общеизвестно, что значения интенсивности на картине порошковой рентгеновской дифракции могут колебаться в зависимости от условий измерения. Таким образом, следует понимать, что аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, форма 1, по настоящему изобретению не ограничен кристаллами, дающими картины порошковой рентгеновской дифракции, идентичные картине порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 1, и любые кристаллы, дающие картины порошковой рентгеновской дифракции, по сути такие же, как показанные на фиг. 1, входят в объем настоящего изобретения. В дополнение, следует понимать, что аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, форма 1, по настоящему изобретению не ограничен кристаллами, дающими картины порошковой рентгеновской дифракции, идентичные картине порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 3, и любые кристаллы, дающие картины порошковой рентгеновской дифракции, по сути такие же, как показанные на фиг. 3, входят в объем настоящего изобретения. Специалист в области порошковой рентгеновской дифракции способен сделать вывод о значительной степени идентичности картин порошковой рентгеновской дифракции.

Специалистам в области порошковой рентгеновской дифракции будет понятно, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, зерна с размером более 30 мкм и неунитарными соотношениями сторон, которые могут влиять на анализ образцов. Специалисту в данной области также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой расположен образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать незначительный эффект. Следовательно, представленные данные картины дифракции не следует принимать как абсолютные значения. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Dif-

fractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Как правило, погрешность измерения угла дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме составляет примерно плюс-минус $0,2^\circ$ угла 2-тета, и такую степень погрешности измерения следует принимать во внимание при рассмотрении картины порошковой рентгеновской дифракции на фиг. 1 и при чтении табл. 1. Кроме того, следует понимать, что значения интенсивности могут колебаться в зависимости от экспериментальных условий и способа получения образца (предпочтительной ориентации).

Любая кристаллическая форма, дающая XRPD-дифрактограмму или DSC-термограмму, по сути идентичную раскрытым в данном документе, входит в объем настоящего изобретения. Специалист в данной области будет иметь возможность определить значительные степени идентичности дифрактограмм, спектров и термограмм.

Условия проведения методик XRPD и DSC описаны в данном документе в примерах.

Следует понимать, что подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I) также раскрыто в настоящем изобретении. Соответственно соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме пролекарства, которое представляет собой соединение, распадающееся в организме человека или животного с высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может образовываться, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящие группу или заместитель, к которым может быть присоединена группа, модифицирующая свойство. Примеры пролекарств включают расщепляемые *in vivo* сложнотетрациклиновые или амидные производные, которые могут образовываться по карбоксигруппе соединения формулы (I).

Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения раскрыты соединения формулы (I), определенные выше в данном документе, которые становятся доступными посредством органического синтеза и которые становятся доступными в организме человека или животного посредством расщепления их пролекарства. Соответственно, в настоящем изобретении раскрыты эти соединения формулы (I), получаемые путем органического синтеза, а также такие соединения, образующиеся в организме человека или животного посредством метаболизма соединения-предшественника, то есть соединения формулы (I) может представлять собой соединение, получаемое путем синтеза, или соединение, образующееся в результате метаболизма.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I) является пролекарство, которое на основании здравого медицинского суждения является подходящим для введения в организм человека или животного без нежелательных видов фармакологической активности и без излишней токсичности.

Были описаны различные формы пролекарств, например, в следующих документах:

- a) Methods in Enzymology, том. 42, с. 309-396, под редакцией K. Widder и соавт. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, под редакцией H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, под редакцией Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, глава 5 "Design and Application of Pro-drugs", H. Bundgaard, с. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya и соавт., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi и V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, том 14; и
- h) E. Roche (редактор), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I), которое имеет карбоксигруппу, является, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения формулы (I), содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, расщепляемый в организме человека или животного с получением исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры, образуемые по карбоксигруппе, включают (C₁₋₆)-алкиловые сложные эфиры, такие как метиловые, этиловые и третбутиловые сложные эфиры, (C₁₋₆)-алкоксиметиловые сложные эфиры, такие как метоксиметиловые сложные эфиры, (C₁₋₆)-алканоилоксиметиловые сложные эфиры, такие как пивалоилоксиметиловые сложные эфиры, 3-фталидиловые сложные эфиры, (C₃₋₈)-циклоалкилкарбонилокси-(C₁₋₆)-алкиловые сложные эфиры, такие как циклопентилкарбонилокси-метиловые и 1-циклогексилкарбонилокси-этиловые сложные эфиры, 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые сложные эфиры, такие как 5-метил-2-оксо-1,3-

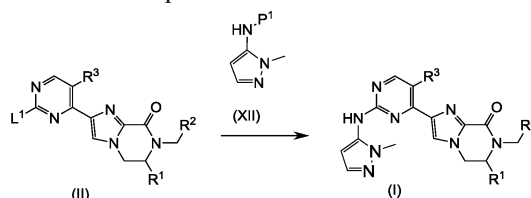
диоксолен-4-илметилловые сложные эфиры, и (C₁₋₆)-алкоксикарбонилокси-(C₁₋₆)-алкиловые сложные эфиры, такие как метоксикарбонилметилловые и 1-метоксикарбонилэтиловые сложные эфиры.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I), которое имеет карбоксигруппу, является, например, его расщепляемый *in vivo* амид, такой как N-(C₁₋₆-алкил)амид и N,N-ди-(C₁₋₆-алкил)амид, как, например, N-метиламид, N-этиламид, N-пропиламид, N,N-диметиламид, N-этил-N-метиламид или N,N-диэтиламид.

Эффекты соединения формулы (I) *in vivo* могут частично проявляться одним или несколькими метаболитами, образующимися в организме человека или животного после введения соединения формулы (I). Как указано выше в данном документе, эффекты соединения формулы (I) *in vivo* также могут проявляться посредством метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

Во избежание неоднозначности следует понимать, что если в настоящем описании группа обозначена как "определенная выше в данном документе" или "определенная в данном документе", то указанная группа включает первое встречающееся и наиболее широкое определение, а также все без исключения альтернативные определения для данной группы.

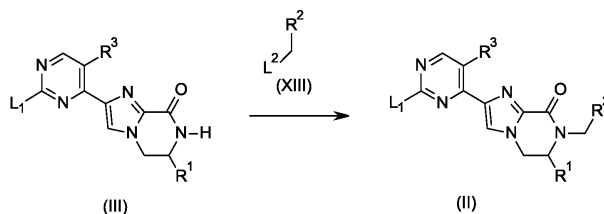
В другом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Подходящий способ проиллюстрирован следующими иллюстративными вариантами способа, в которых, если не указано иное, R¹-R³ имеют любые значения, определенные выше в данном документе. Необходимые исходные материалы могут быть получены с помощью стандартных процедур органической химии или являются коммерчески доступными. Получение таких исходных материалов описано во взаимосвязи со следующими иллюстративными вариантами способа и в рамках прилагаемых примеров. В качестве альтернативы, необходимые исходные материалы можно получать с помощью процедур, аналогичных проиллюстрированным, которые находятся в рамках обычной квалификации специалиста в области органической химии.



Соединение формулы (I) можно получить из соединения формулы (II), где L представляет собой подходящую уходящую группу (такую как галоген или -SO₂Me и т.д.), посредством осуществления реакции с соединением формулы (XII), где P¹ представляет собой водород, с использованием подходящего основания (такого как NaH, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ или K₂CO₃) в подходящем растворителе (таком как N,N-диметилформамид или N,N-диметилацетамид) или в присутствии подходящего катализатора на основе Pd и фосфинового лиганда с использованием подходящего основания (например, Cs₂CO₃) в подходящем растворителе (таком как диоксан) в условиях температур окружающей среды или повышенных температур (таких как достигаемые путем нагревания или путем микроволнового облучения). В качестве альтернативы, соединение формулы (I) можно получить из соединения формулы (II), где L¹ представляет собой подходящую уходящую группу (такую как галоген или -SO₂Me и т.д.), посредством осуществления реакции с соединением формулы (XII), где P¹ представляет собой подходящую группу, отличную от водорода (такую как формил или трифторацетамид), с использованием подходящего основания (такого как NaH, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ или K₂CO₃) в подходящем растворителе (таком как N,N-диметилформамид или N,N-диметилацетамид) или в присутствии подходящего катализатора на основе Pd и фосфинового лиганда с использованием подходящего основания (например, Cs₂CO₃) в подходящем растворителе (таком как диоксан) в условиях повышенных температур (таких как достигаемые путем нагревания или путем микроволнового облучения) с последующим удалением защитной группы P¹ в присутствии подходящего основания, такого как гидроксид натрия, в подходящем растворителе и воде.

Будет понятно, что соединение формулы (I) можно превратить в другое соединение формулы (I) при использовании условий, хорошо известных из уровня техники.

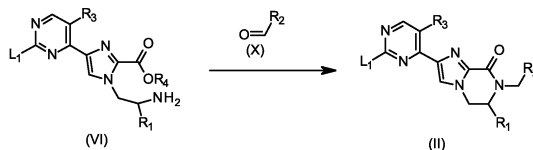
Соединения формулы (XII) являются коммерчески доступными либо хорошо известными из уровня техники.



Соединение формулы (II) можно получить из соединения формулы (III), где L представляет собой подходящую уходящую группу (такую как Cl или -SO₂Me), посредством осуществления реакции с соединением формулы (XIII), где L² представляет собой подходящую уходящую группу (такую как галоген

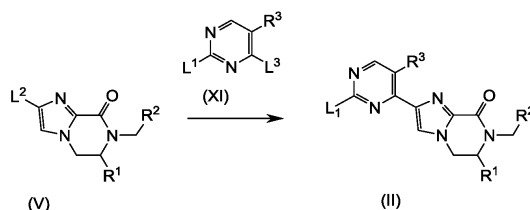
или $-\text{OSO}_2\text{Me}$, $-\text{Tos}$ и т. д.), в присутствии подходящего основания (такого как гидрид натрия или K_2CO_3) и подходящего растворителя (такого как N,N -диметилформамид).

Соединения формулы (XII) являются коммерчески доступными либо хорошо известными из уровня техники.



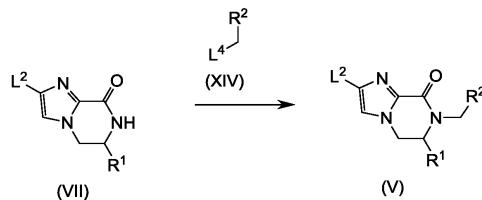
В качестве альтернативы соединения формулы (II) можно получить из соединений формулы (VI), где R^4 представляет собой алкильную группу (такую как метильная или этильная), посредством осуществления реакции с соединениями формулы (X) в присутствии подходящего восстановителя (такого как NaBH_3CN) и подходящего растворителя (такого как тетрагидрофуран) с последующим применением условий лактамизации в подходящем растворителе (таком как MeOH) с использованием подходящего основания (такого как аммиак) или с использованием катализатора на основе кислоты Льюиса (такого как триметилалюминий).

Соединения формулы (X) являются коммерчески доступными либо хорошо известными из уровня техники.



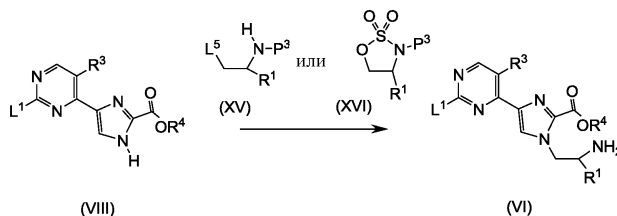
Соединение формулы (II), где L^1 является предшественником подходящей уходящей группы (такой как $-\text{SMe}$ и т.д.), можно получить из соединения формулы (V), где L^3 представляет собой подходящую металлосодержащую группу (такую как триметилстаннан и т.д.), посредством осуществления реакции с соединением формулы (XI), где L^2 представляет собой подходящую уходящую группу (такую как галоген или OSO_2CF_3), в присутствии подходящего катализатора на основе Pd и фосфинового лиганда в подходящем растворителе (таком как смесь N,N -диметилформамида, диметоксиэтана, воды и этанола) в подходящих условиях, как, например, при термическом нагревании или в микроволновом реакторе.

Соединения формулы (XI) являются коммерчески доступными либо хорошо известными из уровня техники.



Соединение формулы (V), где R^1 представляет собой водород или алкильную группу (такую как метильная), можно получить из соединения формулы (VII) посредством осуществления реакции с соединением формулы (XIV), где L^4 представляет собой подходящую уходящую группу (такую как галоген или OSO_2CF_3), в присутствии подходящего основания (такого как гидрид натрия или K_2CO_3) и подходящего растворителя (такого как N,N -диметилформамид или ацетон).

Соединения формулы (XIV) являются коммерчески доступными либо хорошо известными из уровня техники.



Соединение формулы (VI), где R^4 представляет собой алкильную группу (такую как метильная или этильная), можно получить из соединения формулы (VIII) посредством осуществления реакции с соединением формулы (XV), где L^5 представляет собой подходящую уходящую группу (такую как галоген, $-\text{OSO}_2\text{Me}$ или $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$), а P^3 представляет собой подходящую защитную группу (такую как $-\text{Boc}$), или соединением формулы (XVI), где P^3 представляет собой подходящую защитную группу (такую как $-\text{Boc}$), в присутствии подходящего основания (такого как гидрид натрия или K_2CO_3) в подходящем растворителе (таком как диоксан или MeCN) в условиях температур окружающей среды или повышенных темпера-

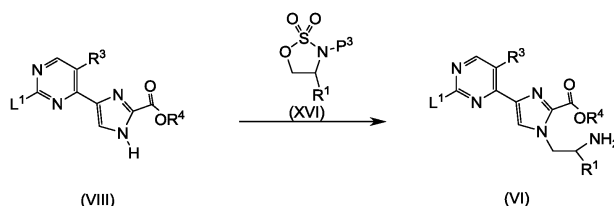
тур (таких как достигаемые путем нагревания или путем микроволнового облучения). В случае, когда применяют соединение формулы (XVI), может потребоваться удаление промежуточного соединения сульфаминовой кислоты в условиях применения водной кислоты (такой как HCl) в подходящем растворителе (таком как этанол). Защитную группу P^3 можно удалять из соединений формулы (XV) и (XVI) путем применения подходящей кислоты (такой как HCl) в подходящем растворителе (таком как диоксан или этанол) в условиях температур окружающей среды. Соединение формулы (VI) можно выделять в виде соли, такой как гидрохлоридная или дигидрохлоридная соль.

Соединения формулы (XV) и (XVI) являются коммерчески доступными либо хорошо известными из уровня техники.

Реакция соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) для получения соединения формулы (VI) является новой и представляет собой дополнительный аспект настоящего изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте раскрыт способ получения соединения формулы (VI), при этом указанный способ включает:

а) осуществление реакции соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе в условиях температуры окружающей среды или повышенной температуры



где R^1 и R^3 определены для соединения формулы (I) выше в данном документе;

L^1 представляет собой уходящую группу или предшественника уходящей группы;

P^3 представляет собой защитную группу;

R^4 представляет собой алкильную группу; и

б) необязательно удаление промежуточного соединения сульфаминовой кислоты в условиях применения водной кислоты в подходящем растворителе и

с) удаление защитной группы P^3 в присутствии подходящей кислоты в подходящем растворителе при значениях температуры окружающей среды. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой -SMe или галоген. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой -SMe или Cl.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой алкильную группу.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-4} -алкил.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой метил или этил.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой этил.

В одном варианте осуществления подходящим основанием является гидрид натрия или K_2CO_3 .

В одном варианте осуществления подходящим основанием является гидрид натрия.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют в диоксане или MeCN.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют в диоксане.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют в MeCN.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих приблизительно 20°C .

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $18-25^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $>20^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $>50^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $>80^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $\geq 85^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $\geq 85^\circ\text{C}$ и $\leq 100^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $\leq 100^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $\geq 80^{\circ}\text{C}$ и $\leq 110^{\circ}\text{C}$.

В одном варианте осуществления реакцию соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XVI) осуществляют при температурах, составляющих $\leq 110^{\circ}\text{C}$. В одном варианте осуществления подходящей водной кислотой является HCl. В одном варианте осуществления удаление промежуточного соединения сульфаминовой кислоты осуществляют в этаноле.

В одном варианте осуществления P^3 представляет собой -Boc.

В одном варианте осуществления подходящим основанием является K_2CO_3 .

В одном варианте осуществления подходящей кислотой является HCl.

В одном варианте осуществления удаление защитной группы P^3 осуществляют в диоксане или этаноле.

В одном варианте осуществления удаление защитной группы P^3 осуществляют в этаноле.

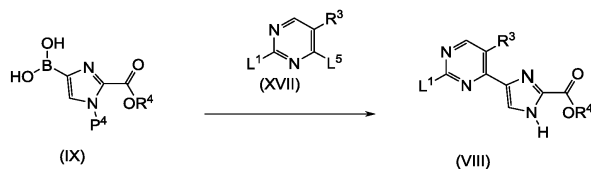
В одном варианте осуществления удаление защитной группы P^3 осуществляют в диоксане.

В одном варианте осуществления удаление защитной группы P^3 происходит при температурах, составляющих $18-25^{\circ}\text{C}$.

В одном варианте осуществления удаление защитной группы P^3 происходит при температурах, составляющих $22-28^{\circ}\text{C}$.

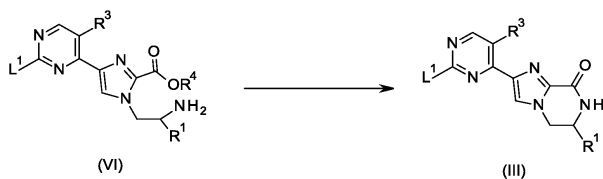
В одном варианте осуществления удаление защитной группы P^3 происходит при температурах, составляющих приблизительно 20°C .

В одном варианте осуществления удаление защитной группы P^3 происходит при температурах, составляющих приблизительно 25°C .



Соединение формулы (VIII), где L^1 представляет собой подходящую уходящую группу (такую как галоген или $-\text{SO}_2\text{Me}$ и т.д.), можно получить из соединения формулы (IX), где R^4 представляет собой алкильную группу (такую как метильная и т.д.), а P^4 представляет собой защитную группу (такую как SEM), посредством осуществления реакции с соединением формулы (XVII), где L^5 представляет собой подходящую уходящую группу (такую как галоген или OSO_2CF_3), в присутствии подходящего катализатора на основе Pd и фосфинового лиганда с использованием подходящего основания (такого как карбонат цезия) в подходящем растворителе (таком как смесь диоксана и воды) в подходящих условиях (как, например, при термическом нагревании или в микроволновом реакторе).

Соединение формулы IX можно получать с помощью способов, хорошо известных из уровня техники.



Соединение формулы (III) также можно получить из соединения формулы (VI), где R^4 представляет собой алкильную группу (такую как метильная или этильная), посредством обработки подходящим основанием (таким как аммиак) в подходящем растворителе (таком как MeOH).

Если требуется фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), ее можно получить, например, посредством осуществления реакции указанного соединения с подходящей кислотой или подходящим основанием.

Если требуется фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I), его можно получить с помощью традиционной процедуры. Например, расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения формулы (I) можно получить, например, посредством осуществления реакции соединения формулы (I), содержащего карбоксигруппу, с фармацевтически приемлемым спиртом. Дополнительная информация о пролекарствах была приведена выше в данном документе.

Также будет понятно, что в некоторых реакциях, упомянутых выше в данном документе, может быть необходимой или желательной защита каких-либо чувствительных групп в соединениях. Случаи, когда необходима или желательна защита, а также подходящие способы защиты известны специалистам в данной области. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой (для иллюстрации см. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Таким образом, если реагенты содержат такие группы, как amino, карбокси или гидрокси, в некоторых реакциях, упомянутых в данном документе, может быть желательной защита группы.

Подходящей защитной группой для аминогруппы или алкиламиногруппы является, например,

ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, алкоксикарбонильная группа, например метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например бензилоксикарбонильная, или ароильная группа, например бензоильная. Условия снятия защитной группы для вышеуказанных защитных групп неизбежно изменяются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная, или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа может быть удалена, например, путем гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы ацильная группа, такая как трет-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или посредством обработки кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть удалена посредством обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламин, или гидразином.

Подходящей защитной группой для гидроксигруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, ароильная группа, например, бензоильная, или арилметильная группа, например, бензильная. Условия снятия защитной группы для вышеуказанных защитных групп будут неизбежно варьироваться в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная, или ароильная группа может быть удалена, например, посредством гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

Подходящей защитной группой для карбоксигруппы является, например, этерифицирующая группа, например, метильная или этильная группа, которая может быть удалена, например, посредством гидролиза с использованием основания, такого как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильная группа, которая может быть удалена, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть удалена, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

Защитные группы могут быть удалены на любом удобном этапе синтеза с помощью традиционных методик, хорошо известных в области химии.

Некоторые промежуточные соединения (например, соединения формул II, III, IV, V, VI и VII, в частности, формул II и VI), определенные в данном документе, являются новыми, и они раскрыты как дополнительные аспекты настоящего изобретения. Биологические анализы

Следующие анализы применяли для измерения эффектов соединений по настоящему изобретению.

Операции с соединениями

Все соединения или DMSO (диметилсульфоксид) для масс-спектрометрического анализа ERK2 и анализа фосфорилированной p90RSK в клетках A375 распределяли из исходных планшетов, содержащих 10 мМ соединений в 100% (об./об.) DMSO или 100% DMSO, непосредственно в аналитические планшеты с помощью акустического распределителя Echo 555 (Labcyte IncTM). В зависимости от анализа после этого производилось два типа подготовки планшетов. В потоке операций A 10 мМ исходные растворы соединений разводили в соотношении 1:100 с помощью дозатора жидкостей Agilent VPrep с 96-канальной головкой с фиксированными наконечниками (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Калифорния) с получением четырех промежуточных разведений (10 мМ, 100 мкМ, 1 мкМ, 10 нМ). В потоке операций B 10 мМ исходные растворы соединений разводили в соотношении 1:10 с помощью Tecan Freedom Evo (Tecan Group Ltd., Швейцария), а затем в соотношении 1:100 с помощью Echo 555 и Labcyte LX с получением трех промежуточных разведений на трех соответствующих требованиях Labcyte исходных планшетах (1 мМ, 10 мкМ, 100 нМ). Эти планшеты с промежуточными разведениями затем использовали в Echo 555 для получения конечных готовых для анализа планшетов с соединениями в 12-точечном диапазоне доз (10, 3, 1, 0,25, 0,1, 0,03, 0,01, 0,0025, 0,001, 0,0003, 0,0001, 0,0000125 мкМ) в целях расчета IC₅₀ соединений при общей концентрации DMSO в анализе, составляющей 1%. Для масс-спектрометрического анализа ERK2 использовали поток операций B. Для анализа фосфорилированной p90RSK в клетках A375 планшет с промежуточным разведением 1:100, описанный в потоке операций A, использовали в Echo для распределения соединений и DMSO непосредственно в планшеты с клетками в 12-точечном диапазоне доз (30, 10, 3,125, 1,25, 0,3, 0,1, 0,03125, 0,0125, 0,003, 0,001, 0,0003125, 0,00003 мкМ) в целях расчета IC₅₀ соединений при общей концентрации DMSO в анализе, составляющей 0,3%.

Масс-спектрометрический анализ ингибирования катализа ERK2 на RapidFire

Белок ERK2, активируемый MEK U911, экспрессировали и очищали в собственной лаборатории. Растворы фермента и субстрата составляли в аналитическом буфере, состоящем из 50 мМ Tris (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 0,1 мМ EGTA (этиленгликольтетрауксусной кислоты), 10 мМ DTT (дитиотреитол) и 0,01% (об./об.) CHAPS (3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфоната). В аналитическом

буфере получали 1,2 нМ белка ERK2, и по 10 мкл распределяли в каждую лунку полипропиленового 384-луночного планшета (№ 781201, Greiner), содержащего тестируемые и эталонные контрольные соединения. После 15-минутного предварительного инкубирования фермента и соединения при комнатной температуре добавляли 10 мкл раствора субстрата, состоящего из 16 мкМ ERKtide (IPTTPITTTGYFFFK, № 61777, AnaSpec) и 120 мкМ ATP (аденозинтрифосфата) (с измеренной K_m), в аналитическом буфере. Реакции позволяли протекать в течение 20 мин при комнатной температуре перед гашением путем добавления 80 мкл 1% (об./об.) муравьиной кислоты. Аналитические планшеты затем анализировали на масс-спектрометрической платформе RapidFire (Agilent) с измерением уровней субстрата (нефосфорилированного ERKtide) и продукта (фосфорилированного ERKtide). Данные анализировали, и IC_{50} (концентрацию полумаксимального ингибирования) рассчитывали с помощью программного обеспечения Genedata Screener®.

Анализ фосфорилированной p90RSK в клетках A375

Клеточный анализ фосфорилированной p90RSK осуществляли в линии клеток A375 злокачественной меланомы человека, имеющих мутацию BRAF, активирующую сигнальный путь MAPK, и, следовательно, повышенные эндогенные уровни фосфорилированной ERK и фосфорилированной p90RSK. Клетки A375 культивировали в среде для культивирования клеток, состоящей из DMEM (среды Игла в модификации Дульбекко), 10% (об./об.) фетальной телячьей сыворотки и 1% (об./об.) L-глутамин. После сбора клетки распределяли в черные 384-луночные планшеты Costar (№ 3712, Corning) с получением 2400 клеток на лунку в общем объеме 40 мкл среды для культивирования клеток и инкубировали в течение ночи при 37°C, 90% относительной влажности и 5% CO₂ в ротационном инкубаторе. Тестируемые соединения и эталонные контроли дозировали непосредственно в планшеты с клетками с помощью акустического распределителя Labcyte Echo 555. Планшеты с клетками затем инкубировали в течение 2 ч при 37°C перед фиксацией путем добавления 20 мкл 12% формальдегида в PBS/A (конечная концентрация 4%) с последующим инкубированием в течение 20 мин при комнатной температуре, а затем промывали 2× с использованием 150 мкл PBS/A (фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего альбумин) с помощью устройства для мойки планшетов BioTek ELx405. Клетки пермеабелизовали с помощью 20 мкл 0,1% Triton X-100 в PBS/A в течение 20 мин при комнатной температуре, а затем промывали 1× с использованием 100 мкл PBS/A. Первичное моноклональное антитело кролика к фосфорилированной p90RSK (Thr359) (D1E9) (№ 8753, Cell Signaling Technology) разводили в соотношении 1:1000 в аналитическом буфере (0,05% (об./об.) Tween, 5% (об./об.) фетальная телячья сыворотка, в PBS/A), добавляя по 20 мкл в каждую лунку, и планшеты инкубировали при 4°C в течение ночи. Планшеты с клетками промывали 2× с использованием 200 мкл PBS/T (фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего Tween-20), затем в каждую лунку добавляли по 20 мкл конъюгированного с Alexa Fluor® 647 вторичного антитела козы к IgG кролика (№ A31573, Molecular Probes, Life Technologies) в разведении 1:500 в аналитическом буфере с красителем Хехст 33342 в разведении 1:5000. После 90-минутного инкубирования при комнатной температуре планшеты промывали 2× с использованием 200 мкл PBS/T и в каждую лунку добавляли по 40 мкл PBS/A. Планшеты с окрашенными клетками накрывали черными герметичными крышками и затем прочитывали на платформе для VTI-визуализации Cellomics ArrayScan™ (Thermo Scientific) с помощью фильтра XF53 и объектива с увеличением 10× с использованием LED-источника света, настроенного для анализа окрашивания ядер красителем Хехст 33342 (405 нм) и окрашивания фосфорилированной p90RSK вторичным антителом (647 нм). Данные анализировали, и IC_{50} рассчитывали с помощью программного обеспечения Genedata Screener®.

Соединения, заявленные в данном документе, как правило, обладают ферментативной активностью в вышеописанном анализе, составляющей < 0,5 мМ, как, например, < 0,2 мМ.

Для примеров получали следующие данные (нижеприведенные данные могут представлять собой результат одного эксперимента или средние значения для двух или более экспериментов; отклонения от данных, представленных в заявках, по которым настоящая заявка заявляет приоритет, обусловлены дополнительными повторениями теста, вызывающими незначительные изменения средних значений).

Пример	IC ₅₀ (мкМ) для фермента ERK2 согласно масс-спектрометрическому анализу	IC ₅₀ (мкМ) для p90RSK в клетках
1	0,0174	17
2	0,0007	0,086
3	0,0005	0,081
4	0,0018	0,63
5	0,002	0,11
6	0,0006	0,025
7	0,0005	0,038
8	0,0011	0,21
9	0,0005	0,19
10	0,0011	0,055
11	0,0008	0,15
12	0,0006	0,003
13	0,0003	0,012
14	0,0003	0,024
15	0,0006	0,15
16	0,0011	0,12
17	0,0009	0,0052
18	0,0006	0,0057
18a	0,0006	0,0074
19	0,0005	0,0053
20	0,0004	0,038
21	0,0006	0,011
22	0,0008	0,019
23	0,0006	0,04
24	0,0005	0,084
25	0,0007	0,13
26	0,0011	0,2
27	0,0008	0,077
28	0,0005	0,11
29	0,0009	0,13
30	0,0007	0,2
31	0,0008	0,14
32	0,0009	0,099
33	0,0008	0,031
35	-	0,093
36	0,0014	0,051
37	0,0007	0,064
38	0,0007	0,008
39	0,0018	0,070
40	0,0011	0,032
41	0,0015	0,130

Было показано, что соединения из примеров 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 и 28 являются по меньшей мере в 500 раз более избирательными в отношении ERK2 по сравнению с MEK в анализе аутофосфорилирования MEK ADP-Glo, описанном ниже.

Анализ аутофосфорилирования MEK ADP-Glo

Активированный белок MEK поставляли от MRC-PPU (DU911, Данди, Великобритания) или экстрагировали и очищали в собственной лаборатории. Анализ MEK осуществляли с использованием набора для анализа киназ ADP-Glo™ (Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США) в 384-луночных белых планшетах Greiner с малым объемом лунок. В каждую лунку планшета, содержащего тестируемые и эталонные контрольные соединения, распределяли по 2 мкл 6 нМ активированного белка MEK в аналитическом буфере, состоящем из 50 mM Tris (pH 7,5), 10 mM DTT, 0,1 mM EGTA, 0,01% об./об. Tween-20 и 10 mM MgCl₂. После 15-минутного предварительного инкубирования фермента и соединения при комнатной температуре добавляли 2 мкл раствора субстрата, состоящего из 20 мкМ АТФ (с K_{Мapp}^{АТФ}) в аналитическом буфере. Реакции в анализе позволяли продолжаться в течение 90 мин при комнатной температуре перед остановкой реакции путем добавления 2 мкл реагента ADP-Glo. Планшеты затем накрывали и инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 4 мкл реагента для выявления киназ, и планшеты инкубировали в течение 30 мин перед прочтением сигнала люминесценции с помощью планшет-ридера PHERAstar (BMG Labtech GmbH, Оффенбург, Германия).

Исследования комбинированного применения

Материалы и способы A549 представляет собой линию клеток немелкоклеточного рака легкого человека, несущую онкогенную мутацию в гене KRAS (G12S). Самкам "голых" мышей (Harlan, Великобритания) подкожно (s.c.) имплантировали в левый бок 5×10^6 клеток A549 (ATCC) на мышь.

Рост опухолей отслеживали путем измерения штангенциркулем дважды в неделю, и объемы рассчитывали по формуле для эллипсоида ($\pi/6 \times \text{ширина} \times \text{ширина} \times \text{длина}$). После достижения опухолями объема $\sim 200\text{--}300 \text{ мм}^3$ животных рандомизировали в группы по 7-11 особей и обрабатывали в непрерывном комбинированном режиме селуметинибом (ARRY-142886) при 25 мг/кг BiD и соединением из примера 18a при 25 мг/кг QD (через 4 ч после первой дозы селуметиниба), дозы обоих из которых вводили пероральным путем. Объемы опухолей измеряли дважды в неделю после начала введения доз.

Селуметиниб составляли в НРМС/Tween (0,5% метоцел [гидроксипропилметилцеллюлоза]/0,1% полисорбат 80), суспензию перемешивали в течение ночи. Соединение из примера 18a составляли в 10% DMSO и 90% 40% раствора клептозы (клептоза представляет собой поставляемый Roquette Pharma гидроксипропил-бета-циклодекстрин [товарный знак], подходящий для применения *in vivo* и получения составов).

Ингибирование роста опухолей соединением из примера 18a в комбинации с ингибитором MEK (селуметинибом)

Исследования осуществляли в ксенотрансплантатной модели A549. Дозу селуметиниба вводили два раза в день (BiD) с интервалом в 8 ч, а дозу соединения из примера 18a вводили один раз в день (QD) через 4 ч после первой дозы селуметиниба. Дозы обоих соединений вводили непрерывно в течение 3 недель. В группе, получающей инертное вещество, вводили дозы обоих инертных веществ. Как селуметиниб, так и соединение из примера 18a снижали темпы роста опухолей по сравнению с контрольной группой, получающей только инертное вещество (как показано на фиг. 5). Комбинация селуметиниба и соединения из примера 18a обуславливала дополнительное снижение темпов роста опухолей при наличии признаков регрессии у некоторых животных.

Исследования комбинированного применения - ингибирование роста клеток

Линии клеток и виды обработки A549 представляет собой линию клеток немелкоклеточного рака легкого человека, несущую онкогенную мутацию в гене KRAS (G12S). H2122 представляет собой линию клеток немелкоклеточного рака легкого человека, несущую онкогенную мутацию в гене KRAS (G12C). H2009 представляет собой линию клеток немелкоклеточного рака легкого человека, несущую онкогенную мутацию в гене KRAS (G12A). Calu6 представляет собой линию клеток немелкоклеточного рака легкого человека, несущую мутацию в гене KRAS (G13K). Все линии клеток получали из Американской коллекции типовых культур.

Все линии клеток поддерживали при 37°C и 5% CO₂ в увлажненной атмосфере и выращивали в среде для выращивания RPMI-1640, дополненной 10% FBS и 2 ммоль/л глутамин. Идентичность всех линий клеток подтверждали с помощью анализа коротких tandemных повторов, описанного ранее (Davies BR, Greenwood H, Dudley P. et al., Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. Mol Cancer Ther 11(4): 873-87, 2012). Соединения растворяли в DMSO до концентрации 10 ммоль/л и хранили в атмосфере азота.

Определение роста клеток

Клетки высевали в 384-луночные черные планшеты с прозрачным дном (Greiner Bio-One, Стоунхаус, Великобритания), культивировали в течение 18-24 ч и обрабатывали соединением из примера 18 и селуметинибом (0-10 мкмоль/л) в повышающихся концентрациях в матрице доз 6×6 . Клетки высевали при такой концентрации, что клетки в необработанных лунках достигали примерно 80% конфлюэнтности к концу анализа. Спустя 3 дня обработки определяли количество живых клеток с использованием окрашивания SYTOX зеленым в качестве конечной точки, описанного ранее ("Davies BR, Greenwood H,

Dudley P., et al.: Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther* 11(4): 873-87, 2012"). Вкратце, краситель SYTOX зеленый для нуклеиновых кислот (Invitrogen), разведенный в буфере TBS-EDTA, добавляли к клеткам в конечной концентрации 0,13 мкмоль/л, и количество мертвых клеток выявляли с помощью Acumen Explorer (TTP Labtech, Мельбурн, Великобритания). Клетки затем пермеабелизировали путем добавления сапонины (в конечной концентрации 0,03%, разведенного в буфере TBS-EDTA) в течение ночи, и измеряли общее число клеток. Затем определяли число живых клеток путем вычитания количества мертвых клеток на лунку из общего количества клеток. Производили измерения до введения дозы, указывающие на количество живых клеток в начале эксперимента и, таким образом, служащие указанием на то, обуславливала ли схема обработки гибель клеток. Данные представлены в виде % роста с помощью следующих формул NCI:

$$\{[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100\} + 100 \text{ для значений, для которых } Ti \geq Tz,$$

$$\{[(Ti-Tz)/Tz] \times 100\} + 100 \text{ для концентраций, для которых } Ti < Tz,$$

где Tz представляет собой количество живых клеток в нулевой момент времени, C представляет собой рост в контрольной группе, а Ti представляет собой количество живых клеток в условиях каждой схемы приема лекарственного средства. Данная формула дает процентное значение от 0 до 200%. Антипролиферативные эффекты указываются количественными показателями от 0% (отсутствие эффекта в отношении роста клеток) до 100% (полное ингибирование роста клеток); уничтожение клеток указывается количественными показателями от 100% (отсутствие уничтожения клеток) до 200% (уничтожение всех клеток).

Анализ комбинированной активности

Комбинированную активность (синергизм) в матрице доз 6×6 анализировали в Genedata Screener12 (Genedata, Базель, Швейцария) с помощью модели аддитивности доз Лева, описанной ранее (Lehar J, Krueger AS, Avery W и соавт.: Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nat Biotechnol* 27(7):659-66, 2009 и Rickles RJ, Tarn WF, Giordano TP, 3rd и соавт.: Adenosine A2A and beta-2 adrenergic receptor agonists: Novel selective and synergistic multiple myeloma targets discovered through systematic combination screening. *Mol Cancer Ther* 11(7): 1432-42, 2012). Данная модель аддитивности обеспечивает нулевой эталон, предсказываемый по ожидаемому ответу в случае, если два средства представляют собой одно и то же лекарственное средство. 3-мерную модельную поверхность, предсказанную на основании двух кривых ответа на одно средство, вычитают из 3-мерной поверхности эффекта дозы, полученной экспериментально, с получением объема различия. Этот объем превышения в матрице можно проинтегрировать с получением количественного показателя синергии. Для идентификации комбинаций, представляющих интерес, использовали пороговое значение количественного показателя синергии > 5 в первоначальном высокопроизводительном скрининге.

Результаты (показанные на фиг. 6-17) демонстрируют, что соединение из примера 18 может ингибировать рост панели линий раковых клеток с мутациями KRAS в качестве средства монотерапии, и этот эффект синергично усиливается при обработке селуметинибом. Количественные показатели синергии для каждой линии клеток составляют 25 (A549), 14,3 (H2122), 67,5 (H2009) и 3 (Calu6). Вышеприведенные количественные показатели синергии представляют собой средние значения для трех или более независимых экспериментов.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, определенные выше в данном документе, совместно с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для составления таблеток включают, например, инертные разбавители, гранулообразующие средства и разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, консерванты и антиоксиданты. Дополнительным подходящим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом может являться хелатообразователь. Составы таблеток могут не быть покрытыми оболочкой или быть покрытыми оболочкой для модификации их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида, в любом случае с использованием традиционных покрывающих средств и процедур, хорошо известных из уровня техники.

Композиции для перорального применения могут в качестве альтернативы быть представлены в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, или в форме мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом.

Водные суспензии, как правило, содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме вместе с одним или несколькими суспендирующими средствами, диспергирующими или смачивающими средствами. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, антиоксидантов, красителей, ароматизаторов и/или подсластителей.

Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле или в минеральном масле. Масляные суспензии также могут содержать загуститель. Подсластители, такие как изложенные выше, и ароматизаторы можно добавлять для получения препарата для перорального введения с привлекательным вкусом. Такие композиции можно подвергнуть консервации путем добавления антиоксиданта.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, как правило, содержат активный ингредиент вместе с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть представлены в форме эмульсий типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло или смесь любого из них. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы и консерванты.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с подсластителями, а также могут содержать смягчительное средство, консервант, ароматизатор и/или краситель.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии, которая может быть составлена в соответствии с известными процедурами с использованием одного или нескольких соответствующих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичной приемлемой для парентерального введения системе разбавителей или растворителей.

Композиции для введения путем ингаляции могут быть представлены в форме традиционного аэрозоля под давлением, предназначенного для распределения активного ингредиента в виде аэрозоля, содержащего мелкодисперсные твердые частицы или жидкие капли. Можно применять традиционные пропелленты для аэрозолей, такие как летучие фторированные углеводороды или углеводороды, а аэрозольное устройство в целях удобства устроено таким образом, чтобы распределять отмеренное количество активного ингредиента. Также могут быть подходящими ингаляторы сухого порошка.

Для получения дополнительной информации о составлении читателю дается ссылка на главу 25.2 тома 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

Количество активного ингредиента, объединенное с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет неизбежно варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного пути введения. Например, для перорального введения людям, как правило, будет требоваться введение, например, от 1 мг до 2 г активного средства (в более подходящем случае от 100 мг до 2 г, например от 250 мг до 1,8 г, как, например, от 500 мг до 1,8 г, в частности, от 500 мг до 1,5 г, в целях удобства от 500 мг до 1 г), составленного в виде смеси с соответствующим и удобным количеством вспомогательных веществ, которое может варьироваться от приблизительно 3 до приблизительно 98 процентов по весу от общего количества композиции. Следует понимать, что в случае, если требуется большая доза, могут потребоваться несколько лекарственных форм, например, две или более таблеток или капсул, с распределенной между ними в целях удобства дозой активного ингредиента. Стандартные лекарственные формы обычно будут содержать приблизительно 10 мг - 0,5 г соединения по настоящему изобретению, хотя стандартная лекарственная форма может содержать до 1 г. В целях удобства единичная твердая лекарственная форма может содержать 1-300 мг активного ингредиента.

Размер дозы соединений по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей будет закономерно варьироваться в зависимости от природы и тяжести болезненного состояния, возраста и пола животного или пациента и пути введения согласно общеизвестным принципам медицины.

При применении соединений по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей их будут, как правило, вводить таким образом, чтобы получаемая суточная доза находилась в диапазоне, например, от 1 до 100 мг/кг веса тела, при условии, если требуются разделенные дозы. Как правило, при использовании парентерального пути будут вводить более низкие дозы. Таким образом, например, для внутривенного введения, как правило, будут применять дозу в диапазоне, например, от 1 до 25 мг/кг веса тела. Аналогично, для введения путем ингаляции будут применять дозу в диапазоне, например, от 1 до 25 мг/кг веса тела. Тем не менее, предпочтительным является пероральное введение, в частности, в форме таблеток.

В одном аспекте настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли вводят в виде таблеток, содержащих от 10 до 500 мг соединения формулы (I) (или его фармацевтически приемлемой соли), где одну или несколько таблеток вводят в соответствии с требованиями для получения желаемой дозы.

Как указано выше, известно, что передача сигнала с помощью ERK вызывает опухолеобразование

посредством одного или нескольких из эффектов опосредования пролиферации раковых и других клеток, опосредования событий ангиогенеза и опосредования подвижности, миграции и инвазивности раковых клеток. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения по настоящему изобретению обладают сильной противоопухолевой активностью, которая, как полагают, достигается посредством ингибирования ERK, вовлеченной в этапы передачи сигнала, которые обуславливают пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также инвазивность и способность к миграции у метастазирующих опухолевых клеток.

Соответственно соединения по настоящему изобретению могут иметь ценность в качестве противоопухолевых средств, в частности, в качестве избирательных ингибиторов пролиферации, выживания, подвижности, диссеминации и инвазивности раковых клеток млекопитающих, приводя к ингибированию роста и выживания опухолей и к ингибированию роста метастатических опухолей. В частности, соединения по настоящему изобретению могут иметь ценность в качестве антипролиферативных и антиинвазивных средств при сдерживании и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли. В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимыми в предупреждении или лечении тех опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию ERK и в которых она вовлечена в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также способность к миграции и инвазивность у метастазирующих опухолевых клеток. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть применимыми в предупреждении или лечении тех опухолей, для которых оно опосредовано исключительно или частично ингибированием ERK, т. е. соединения можно применять для получения ингибирующего эффекта в отношении ERK у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в получении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства при сдерживании и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, для получения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в получении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства при сдерживании и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ получения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ получения антиинвазивного эффекта посредством сдерживания и/или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенных выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ снижения количества раковых клеток у индивидуума, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ снижения размера опухоли у индивидуума, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ снижения темпов или ингибирования роста или пролиферации опухоли у индивидуума, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ предупреждения метастазирования или снижения степени метастазирования у индивидуума, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ продления выживаемости (в том числе без ограничения выживаемости без прогрессирования (PFS) или общей выживаемости) у индивидуума, имеющего рак или имеющего риск развития рака, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Фраза "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает количество, которое обеспечивает (i) лечение конкретного заболевания, состояния или нарушения, (ii) ослабление, уменьшение интенсивности или устранение одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, (iii) задержку или предупреждение начала проявления одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанного в данном документе. В случае рака эффективное количество может обеспечивать снижение количества раковых клеток; снижение размера опухоли; ингибирование (например, замедление до некоторой степени и предпочтительно прекращение) инфильтрации раковых клеток в периферические органы; ингибирование метастазирования опухоли; ингибирование до некоторой степени роста опухоли и/или облегчение до некоторой степени одного или нескольких симптомов, ассоциированных с раком. Эффективность терапии рака можно измерить путем оценки, например, времени до прогрессирования заболевания (TTP) и/или оценки частоты ответа (RR).

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенных выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении гиперпролиферативного заболевания или нарушения, модулируемого киназами RAS/RAF/MEK/ERK.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении гиперпролиферативного заболевания или нарушения, модулируемого киназами RAS/RAF/MEK/ERK.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ предупреждения или лечения гиперпролиферативного заболевания или нарушения, модулируемого киназами RAS/RAF/MEK/ERK, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенных выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении гиперпролиферативного заболевания или нарушения, опосредованного ERK.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении гиперпролиферативного заболевания или нарушения, опосредованного ERK.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ предупреждения или лечения гиперпролиферативного заболевания или нарушения, опосредованного ERK, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении тех опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию ERK.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении тех опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию ERK.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ предупреждения или лечения тех опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию ERK, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении ERK.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении ERK.

Согласно дополнительному аспекту также раскрыт способ обеспечения ингибирующего эффекта в отношении ERK, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в обеспечении избирательного ингибирующего эффекта в отношении ERK2.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в обеспечении избирательного ингибирующего эффекта в отношении ERK2.

Согласно дополнительному аспекту также раскрыт способ обеспечения избирательного ингибирующего эффекта в отношении ERK2, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Соединения формулы (I) могут быть эффективными в лечении любого вида рака, при котором киназный сигнальный путь RAS/RAF/MEK/ERK является активированным. Примеры видов рака, о которых сообщалось, что они характеризуются такой активацией, включают острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миеломоноцитарный лейкоз, множественную миелому, хронический миелогенный лейкоз, рак ободочной и прямой кишки (CRC), рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак головного мозга, глиобластому, нейробластому, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак яичка, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, меланому, нейрофиброматоз 1 типа (NF1), рак желчных протоков.

В одном аспекте соединения могут быть эффективными в лечении рака, выбранного из NSCLC, рака поджелудочной железы, CRC, меланомы, увеальной меланомы, детского NF1, дифференцированного рака щитовидной железы и рака желчных протоков.

В одном аспекте соединения могут быть эффективными в лечении видов рака, характеризующихся мутацией KRAS или BRAF.

В одном аспекте соединения могут быть эффективными в лечении видов рака, зависимых от сигнального пути MAPK, таких как NSCLC, рак поджелудочной железы и CRC; в некоторых вариантах осуществления такие виды рака представляют собой виды рака, характеризующиеся мутацией KRAS, описанные далее в данном документе.

В другом аспекте соединения могут быть эффективными в лечении меланомы, характеризующейся мутацией BRAF.

В дополнительном аспекте соединения могут быть эффективными в лечении рака, выбранного из меланомы, увеальной меланомы, детского NF1, дифференцированного рака щитовидной железы и рака желчных протоков, характеризующихся мутацией NRAS.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении NSCLC, рака поджелудочной железы, CRC, меланомы, увеальной меланомы, детского NF1, дифференцированного

рака щитовидной железы и рака желчных протоков.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении NSCLC, рака поджелудочной железы и CRC.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении меланомы, характеризующейся мутацией BRAF.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении меланомы, увеальной меланомы, детского NF1, дифференцированного рака щитовидной железы и рака желчных протоков, характеризующихся мутацией NRAS.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака, опосредованного ERK, где рак характеризуется развившейся резистентностью к одному или нескольким другим ингибиторам сигнального пути MAPK.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ лечения рака, выбранного из NSCLC, рака поджелудочной железы, CRC, меланомы, увеальной меланомы, детского NF1, дифференцированного рака щитовидной железы и рака желчных протоков, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ лечения рака, выбранного из NSCLC, рака поджелудочной железы и CRC, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ лечения меланомы, характеризующейся мутацией BRAF, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ лечения рака, выбранного из меланомы, увеальной меланомы, детского NF1, дифференцированного рака щитовидной железы и рака желчных протоков, характеризующихся мутацией NRAS, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыт способ лечения рака, опосредованного ERK, где рак характеризуется развившейся резистентностью к одному или нескольким другим ингибиторам сигнального пути MAPK, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в лечении рака, выбранного из NSCLC, рака поджелудочной железы, CRC, меланомы, увеальной меланомы, детского NF1, дифференцированного рака щитовидной железы и рака желчных протоков.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в лечении рака, выбранного из NSCLC, рака поджелудочной железы и CRC.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в лечении меланомы, характеризующейся мутацией BRAF.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в лечении меланомы, увеальной меланомы, детского NF1, дифференцированного рака щитовидной железы и рака желчных протоков, характеризующихся мутацией NRAS.

Согласно дополнительному аспекту раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в производстве лекарственного препарата для применения в лечении рака, опосредованного ERK, где рак характеризуется развившейся резистентностью к одному или нескольким другим ингибиторам сигнального пути MAPK.

Как указано выше в данном документе, эффекты соединения формулы (I) *in vivo* могут частично проявляться одним или несколькими метаболитами, образующимися в организме человека или животного после введения соединения формулы (I).

В вышеуказанных композициях, способах и путях применения конкретные соединения формулы (I) представляют собой соединения из примеров или их фармацевтически приемлемые соли. В качестве дополнительных иллюстративных примеров для композиций, способов и путей применения раскрыты

2-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-8(5*H*)-он;
(*S*)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-8(5*H*)-он;
(*S*)-7-(3-хлор-4-фторбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-8(5*H*)-он;
(*S*)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-8(5*H*)-он;
2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-8(5*H*)-он;
(*S*)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-8(5*H*)-он;
(*S*)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-8(5*H*)-он;

(S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-
 (дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-
 он;
 (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-
 (трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-
 метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-(3-хлор-4-фторбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-
 ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-(3-хлорбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-
 дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-(3-(дифторметил)бензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-
 4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-
 1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-(3-хлорбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3,5-дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;

(S)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(4-фтор-3-метоксибензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3-(дифторметокси)бензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-(3,4-дифторбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-она и этансульфоновой кислоты;
 аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-она и адипиновой кислоты;
 (R)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-(3,5-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он и
 (R)-7-(3-метоксибензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он.

Противораковое лечение, определенное в данном документе, может применяться в качестве моно-терапии или может включать в дополнение к применению соединений по настоящему изобретению традиционные хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию. В определенных

вариантах осуществления соединения формулы (I) комбинируют с другим соединением, которое обладает антигиперпролиферативными свойствами или которое является применимым в лечении гиперпролиферативного нарушения. Дополнительное соединение и соединение формулы (I) могут в подходящем случае обладать взаимодополняющими видами активности, благодаря чему они не оказывают неблагоприятного влияния друг на друга. В некоторых аспектах посредством такой комбинированной терапии можно предупреждать или задерживать формирование наблюдаемой в отношении ингибирования MEK врожденной или приобретенной резистентности, обусловленной активацией сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK, и предупреждать или задерживать формирование врожденной или приобретенной резистентности, опосредованной активацией сигнального пути RAS.

В дополнение к обеспечению улучшенного лечения указанного гиперпролиферативного нарушения, введение некоторых комбинаций может улучшать качество жизни пациента по сравнению с качеством жизни, ощущаемым тем же самым пациентом, получающим другое лечение. Например, введение комбинации пациенту может обеспечивать улучшенное качество жизни по сравнению с качеством жизни, которое тот же самый пациент будет ощущать в случае получения только одного из отдельных средств в качестве терапии. Например, при комбинированной терапии может снижаться доза требуемых терапевтических средств. Комбинация также может вызывать снижение опухолевой нагрузки и, таким образом, ослабление ассоциированных неблагоприятных явлений.

Соответственно, в одном варианте осуществления раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительное противоопухолевое вещество для совместного лечения рака.

Противораковое лечение, определенное выше в данном документе, может применяться в качестве монотерапии или может включать в дополнение к применению соединения по настоящему изобретению традиционные хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию. Такая химиотерапия может предусматривать одну или несколько из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативные/antineопластические лекарственные средства и их комбинации, применяемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, хлорметин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфид, темозоломид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, как, например, 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин-арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, как, например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, а также таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы Polo-киназы) и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподфиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);

(ii) антигормональные средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ацетат ципротерона), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейп-рорелин и бусерелин), прогестогены (например, ацетат мегестрола), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) ингибиторы функции факторов роста и нисходящих сигнальных путей от них: включены Аб-модуляторы любых факторов роста или рецепторов факторов роста в качестве мишеней, обзор которых приведен в Stern et al., *Critical Reviews in Oncology/Haematology*, 2005, 54, pp 11-29; также включены низкомолекулярные ингибиторы таких мишеней, например, ингибиторы киназ - примеры включают антитело к erbB2 трастузумаб [Herceptin™], антитело к EGFR панитумумаб, антитело к EGFR цетуксимаб [Erbbitux, C225] и ингибиторы тирозинкиназы, в том числе ингибиторы рецепторов семейства erbB, такие как ингибиторы тирозинкиназы семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR/erbB1), такие как gefитиниб или эрлотиниб, ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб, и смешанные ингибиторы erb1/2, такие как афатиниб; аналогичные стратегии доступны для других классов факторов роста и их рецепторов, например, ингибиторов семейства факторов роста гепатоцитов или их рецепторов, в том числе c-Met и Ron; ингибиторов инсулина и семейства инсулиноподобных факторов роста или их рецепторов (IGF1R, IGF2R); ингибиторов семейства факторов роста тромбоцитов или их рецепторов (PDGFR) и ингибиторов передачи сигнала, опосредованной другими рецепторными тирозинкиназами, такими как c-kit, AnLk и CSF-1R;

также включены модуляторы, нацеливающиеся на сигнальные белки в более широком PI3-киназном сигнальном пути, например ингибиторы других изоформ PI3-киназ, таких как PI3K- β , и серин/треониновых киназ, таких как AKT, mTOR, PDK, SGK, PI4K или PIP5K;

также включены ингибиторы серин/треониновых киназ, не перечисленные выше, например, ингибиторы Raf, такие как вемурафениб, ингибиторы MEK, такие как селуметиниб (AZD6244, ARRY-142886), кобиметиниб или GDC-0623 (см., например, WO2015/083284), ингибиторы Abl, такие как иматиниб или нилотиниб, ингибиторы Btk, такие как ибрутиниб, ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб,

ингибиторы киназ Auroga (например, AZD1152), ингибиторы других серин/треониновых киназ, таких как JAK, STAT и IRAK4, и ингибиторы циклинзависимых киназ;

iv) модуляторы сигнальных путей ответа на повреждение ДНК, например ингибиторы PARP (например, олапариб), ингибиторы ATR или ингибиторы ATM;

v) модуляторы сигнальных путей апоптоза и гибели клеток, такие как модуляторы семейства Bcl (например, АВТ-263/навитоклакс, АВТ-199);

(vi) антиангиогенные средства, такие как средства, ингибирующие эффекты фактора роста эндотелия сосудов [например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов бевацизумаб (Avastin™) и, например, ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF, такой как сорафениб, акситиниб, пазопаниб, сунитиниб и вандетаниб, а также соединения, воздействующие посредством других механизмов (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$ и ангиостатин)];

(vii) средства, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин А4;

(viii) антиинвазивные средства, например ингибиторы киназ семейства c-Src, такие как дазатиниб (J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) и босутиниб (SKI-606), а также ингибиторы металлопротеиназ, такие как маримастат, ингибиторы функции рецепторов активатора плазминогена урокиназного типа или антитела к гепараназе;

(ix) иммунотерапевтические подходы, в том числе, например, подходы ex vivo и in vivo к повышению иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин-2, интерлейкин-4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходы к уменьшению энергии Т-клеток, подходы с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как дендритные клетки, трансфицированные цитокинами, подходы с использованием линий опухолевых клеток, трансфицированных цитокинами, и подходы с использованием антиидиотипических антител. Конкретные примеры включают моноклональные антитела, нацеливающиеся на PD-1 (например, BMS-936558), PDL-1 или CTLA4 (например, ипилимумаб и тремелиумаб);

(x) виды антисмысловой или основанной на RNAi терапии, например, направленные на перечисленные мишени;

(xi) подходы генной терапии, в том числе, например, подходы к замене аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантные BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (геноопосредованной ферментативной пролекарственной терапии), такие как подходы с использованием цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы, и подходы к повышению переносимости пациентом химиотерапии или лучевой терапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости.

Согласно данному аспекту предусматривается комбинация для лечения рака, содержащая соединение формулы (I), определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и другое противоопухолевое средство, в частности, любое из противоопухолевых средств, перечисленных в пунктах (i)-(xi) выше. В частности, применение противоопухолевых средств, перечисленных в пунктах (i)-(xi) выше, представляет собой стандарт оказания медицинской помощи при конкретном виде рака, подлежащего лечению; специалисту в данной области будет понятно значение термина "стандарт оказания медицинской помощи".

Таким образом, в дополнительном аспекте раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с другим противоопухолевым средством, в частности противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i)-(xi) выше в данном документе.

В дополнительном аспекте предусматривается комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и любое из противоопухолевых средств, перечисленных в пункте (i) выше.

В дополнительном аспекте предусматривается комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и любое из противоопухолевых средств, перечисленных в пункте (iii) выше.

В одном аспекте подходящими примерами противоопухолевых средств, перечисленных в пункте (iii) выше, являются те средства, которые также воздействуют на MAPK-киназы, в частности на сигнальный каскад RAS-RAF-MEK-ERK, такие как ингибиторы MEK.

В дополнительном аспекте предусматривается комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I), определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор MEK, такой как селуметиниб (ARRY-142886).

В одном аспекте вышеуказанная комбинация соединения формулы (I) и селуметиниба (ARRY-142886) подходит для применения в лечении любого вида рака, зависящего от сигнального пути MAPK, такого как NSCLC, рак поджелудочной железы или CR-рак, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, применяемым в качестве стандарта оказания медицинской помощи.

Комбинация соединения формулы (I) и противоопухолевого средства, перечисленного в пункте (iii) выше, в частности, другого средства, воздействующего на MAPK-киназы, в частности, на сигнальный каскад RAS-RAF-MEK-ERK, такого как ингибитор MEK, может быть особенно применимой в лечении

опухолей с более высокой распространенностью мутаций в KRAS или BRAF.

Конкретные комбинации по настоящему изобретению содержат любое из соединений из примеров, приведенных в данном документе (или его фармацевтически приемлемую соль), и ингибитор MEK, такой как селуметиниб (ARRY-142886), описанный выше в данном документе. Дополнительными иллюстративными примерами для комбинаций по настоящему изобретению с ингибитором MEK, таким как селуметиниб (ARRY-14288), являются

2-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3-хлор-4-фторбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он;
 2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он;
 (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5*H*)-он;

(S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-(3-хлор-4-фторбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-(3-хлорбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-(3-(дифторметил)бензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-(3-хлорбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;
 (S)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5*H*)-он;

(S)-7-(3,5-дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-7-(4-фтор-3-метоксибензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-7-(3-(дифторметокси)бензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-7-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 7-(3,4-дифторбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она и этансульфоновой кислоты;
 аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она и адипиновой кислоты;
 (R)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (R)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (R)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (R)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он;
 (R)-7-(3,5-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он и
 (R)-7-(3-метоксибензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он.

Для всех вышеперечисленных комбинаций будет понятно, что дозу комбинации также можно вводить вместе со средством лечения, применяемым в качестве стандарта оказания медицинской помощи,

как понятно специалисту в данной области, таким как другие средства лечения из пунктов (i)-(xi), приведенных выше в данном документе. В других аспектах стандарт оказания медицинской помощи в подходящем случае может быть выбран из пункта (i), приведенного выше.

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящего изобретения раскрыта тройная комбинация, подходящая для применения в лечении рака:

- а) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль;
- б) соединение, выбранное из пункта (iii), приведенного выше (такое как другое соединение, воздействующее на МАРК-киназы), или его фармацевтически приемлемая соль; и
- с) терапевтическое средство, применяемое в качестве стандарта оказания медицинской помощи при раке, подлежащем лечению.

Дозу терапевтического средства, применяемого в качестве стандарта оказания медицинской помощи, в подходящем случае можно вводить в соответствии с его обычной схемой введения доз, как понятно специалисту в данной области.

В тех случаях, когда в данном документе используют термин "комбинация", его следует понимать как относящийся к одновременному, раздельному или последовательному введению. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к одновременному введению. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к раздельному введению. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к последовательному введению. Если введение является последовательным или раздельным, то задержка во введении второго компонента не должна быть такой, чтобы это приводило к утрате благоприятного эффекта.

Хотя соединения формулы (I) имеют ценность прежде всего в качестве терапевтических средств для применения у теплокровных животных (в том числе человека), они также являются применимыми во всех случаях, когда требуется ингибирование ERK. Таким образом, они являются применимыми в качестве фармакологических стандартов для применения в разработке новых биологических тестов и в поиске новых фармакологических средств.

Персонализированное оказание медицинской помощи

Другой аспект настоящего изобретения основывается на идентификации связи между статусом гена, кодирующего KRAS, и восприимчивостью к лечению соединением формулы (I). Таким образом, это обеспечивает возможности, способы и инструменты для выбора пациентов для лечения соединением формулы (I), в частности пациентов, страдающих от рака, и/или избегания лечения пациентов, у которых с меньшей долей вероятности будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение, и избегания тем самым ненужного лечения и любых побочных эффектов, которые могут быть ассоциированы с таким неэффективным лечением.

Настоящее изобретение относится к инструментам и способам для выбора пациентов (включая персонализированную медицину). Выбор производится на основании того, имеют ли опухолевые клетки, подлежащие обработке, ген KRAS дикого типа или мутантный ген KRAS. Статус гена KRAS можно, таким образом, использовать в качестве биомаркера восприимчивости к лечению ингибитором ERK.

Существует явная потребность в биомаркерах, которые позволят расширить категорию или отобрать пациентов, опухоли которых будут отвечать на лечение ингибитором ERK, таким как соединение формулы (I). Биомаркеры для выбора пациентов, которые позволяют идентифицировать пациентов, с наиболее высокой долей вероятности отвечающих на средство, являются идеальными для лечения рака, поскольку они позволяют снижать частоту случаев ненужного лечения пациентов с нечувствительными опухолями и потенциальных побочных эффектов таких средств.

Биомаркер можно описать как "характеристический параметр, который можно объективно измерить и оценить в качестве показателя нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство". Биомаркер представляет собой любой идентифицируемый и поддающийся измерению показатель, связанный с конкретным состоянием или заболеванием, для которого наблюдается корреляция между наличием или уровнем биомаркера и некоторым аспектом состояния или заболевания (в том числе наличием, уровнем или изменением уровня, типом, стадией состояния или заболевания, предрасположенностью к нему или способностью отвечать на лекарственное средство, применяемое для лечения состояния или заболевания). Корреляция может быть качественной, количественной или как качественной, так и количественной. Обычно биомаркер представляет собой соединение, фрагмент соединения или группу соединений. Такие соединения могут представлять собой любые соединения, обнаруживаемые или вырабатываемые в организме, в том числе белки (и пептиды), нуклеиновые кислоты и другие соединения.

Биомаркеры могут иметь прогностический потенциал и в этом качестве могут применяться для прогнозирования или определения наличия, уровня, типа или стадии конкретных состояний или заболеваний (в том числе наличия или уровня конкретных микроорганизмов или токсинов), предрасположенности (в том числе генетической предрасположенности) к конкретным состояниям или заболеваниям или ответа на конкретные виды лечения (в том числе виды лекарственного лечения). Считается, что биомаркеры будут играть все более важную роль в будущем изыскании и разработке лекарственных средств благодаря улучшению эффективности программ исследований и разработок. Биомаркеры могут исполь-

зоваться в качестве средств диагностики, индикаторов прогрессирования заболевания, индикаторов лечения и прогностических факторов клинического исхода. Например, в различных проектах исследования биомаркеров предпринимаются усилия по идентификации маркеров определенных видов рака и определенных сердечно-сосудистых и иммунологических заболеваний. Считается, что разработка новых валидированных биомаркеров приведет как к значительному снижению затрат на оказание медицинской помощи и разработку лекарственных средств, так и к значительному улучшению лечения широкого спектра заболеваний и состояний.

Для оптимального планирования клинических испытаний и получения наиболее полной информации от этих испытаний может потребоваться биомаркер. Маркер может поддаваться измерению в тканях-имитаторах и опухолевых тканях. В идеальном случае эти маркеры также будут коррелировать с эффективностью и, таким образом, в конечном счете их можно использовать для выбора пациентов.

Таким образом, техническая задача, лежащая в основе данного аспекта настоящего изобретения, заключается в определении способа стратификации пациентов по лечению соединением формулы (I). Данная техническая задача решается путем предусмотренных вариантов осуществления, описанных в данном документе в формуле изобретения и/или в описании.

В настоящем изобретении раскрыт способ определения чувствительности клеток к соединению формулы (I). Данный способ включает определение статуса гена KRAS в указанных клетках. Клетки идентифицируют как по всей вероятности чувствительные к соединению формулы I, если клетки имеют мутантный ген KRAS. Таким образом, прогнозируется, что те пациенты, которые имеют мутантный ген KRAS, являются особенно восприимчивыми к лечению соединением формулы (I). Клетку определяют как чувствительную к соединению формулы (I), если оно ингибирует увеличение количества клеток в анализе роста клеток (посредством ингибирования пролиферации клеток и/или посредством усиления гибели клеток). Способы по настоящему изобретению являются применимыми для прогнозирования того, какие клетки с большей долей вероятности будут отвечать на соединение формулы (I) путем ингибирования роста.

Настоящее изобретение дополнительно частично основано на способах, которые можно применять для определения способности пациента отвечать на соединение формулы (I), в том числе определения того, вводить ли соединение формулы (I). В частности, способы по настоящему изобретению включают определение статуса гена KRAS. Наличие мутантного гена KRAS указывает на то, что опухолевые клетки с большей долей вероятности отвечают путем ингибирования роста при контакте с соединением формулы (I). Статус гена KRAS, таким образом, можно использовать для выбора пациентов для лечения соединением формулы (I).

Образец, "характеризующий опухоль", может представлять собой фактический выделенный образец опухоли или может представлять собой образец, который был подвергнут дополнительной обработке, например, образец подвергнутой ПЦР-амплификации нуклеиновой кислоты из образца опухоли.

Определения

В данном разделе "Персонализированное оказание медицинской помощи" принято следующее.

"Аллель" относится к определенной форме генетического локуса, отличающейся от других форм своей конкретной нуклеотидной или аминокислотной последовательностью.

"Реакции амплификации" представляют собой реакции нуклеиновых кислот, которые приводят к специфичной амплификации нуклеиновых кислот-мишеней среди нуклеиновых кислот, не являющихся мишенями. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является хорошо известной реакцией амплификации.

Как используется в данном документе, "рак" относится к неопластическому росту в результате трансформации клеток в неопластический фенотип. В такую трансформацию клеток часто вовлечена генетическая мутация.

"Ген" представляет собой сегмент ДНК, который содержит всю информацию, необходимую для регулируемого биосинтеза РНК-продукта, в том числе промотор, экзоны, интроны и другие элементы последовательности, управляющие экспрессией, которые могут быть расположены в пределах 5'- или 3'-концевых фланкирующих участков (но не в транскрибируемых частях гена).

"Статус гена" относится к тому, является ли ген геном дикого типа или нет (т.е. мутантным).

"Метка" относится к композиции, способной производить выявляемый сигнал, указывающий на наличие полинуклеотида-мишени в анализируемом образце. Подходящие метки включают в себя радиоактивные изотопы, хромофоры нуклеотидов, ферменты, субстраты, флуоресцентные молекулы, хемилюминесцентные фрагменты, магнитные частицы, биолюминесцентные фрагменты и т.п. Таким образом, меткой является любая композиция, выявляемая спектроскопическими, фотохимическими, биохимическими, иммунохимическими, электрическими, оптическими или химическими способами.

"Несинонимичное изменение" относится к изменению (вариации) в кодирующей последовательности гена или перекрывающемся с ней участке, которые приводят к получению отличающейся (измененной) полипептидной последовательности. Эти вариации могут влиять на функцию белка или не влиять на нее и охватывают миссенс-варианты (где в результате происходит замена одной аминокислоты на другую), нонсенс-варианты (где в результате происходит усечение полипептида вследствие образования преждевременного стоп-кодона) и инсерционно-делеционные варианты.

"Синонимичное изменение" относится к изменению (вариации) в кодирующей последовательности гена, которые не влияют на последовательность кодируемого полипептида. Эти вариации могут опосредованно влиять на функцию белка (например, путем изменения экспрессии гена), но в отсутствие свидетельств противоположного, как правило, считаются безвредными.

"Нуклеиновая кислота" относится к одонитевым или двухнитевым молекулам ДНК и РНК, в том числе к природным нуклеиновым кислотам, обнаруживаемым в природе, и/или модифицированным искусственным нуклеиновым кислотам, имеющим модифицированные остовы или нуклеиновые основания, как известно из уровня техники.

"Праймер" относится к олигонуклеотидной последовательности одонитевой ДНК, способной действовать в качестве точки инициации для синтеза продукта удлинения праймера, который комплементарен нити нуклеиновой кислоты, подлежащей копированию. Длина и последовательность праймера должны быть таковы, чтобы он мог праймировать синтез продуктов удлинения. Типичный праймер имеет длину по меньшей мере примерно 7 нуклеотидов и последовательность, по сути комплементарную последовательности-мишени, но предпочтительными являются несколько более длинные праймеры. Обычно праймеры содержат приблизительно 15-26 нуклеотидов, но также можно использовать более длинные или более короткие праймеры.

"Полиморфный сайт" представляет собой положение в локусе, в котором в популяции обнаруживаются по меньшей мере две альтернативные последовательности.

"Полиморфизм" относится к вариации последовательности, наблюдаемой у индивидуума в полиморфном сайте. Типы полиморфизма включают нуклеотидные замены, вставки, делеции и микросателлиты и могут, но не обязательно, обуславливать выявляемые различия в экспрессии генов или функции белка. В отсутствие свидетельств эффекта в отношении экспрессии или функции белка типы обычного полиморфизма, в том числе несинонимичные варианты, как правило, считаются включенными в определение последовательности гена дикого типа. Каталог типов полиморфизма человека и соответствующих аннотаций, включающих валидацию, частоту наблюдения и ассоциацию с заболеваниями, поддерживается NCBI (dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Следует обратить внимание, что термин "полиморфизм" при использовании в отношении последовательностей генов не следует путать с термином "полиморфизм" при использовании в отношении твердотельной формы соединения, то есть кристаллической или аморфной природы соединения. Специалисту в данной области будет понятно предполагаемое значение по его контексту.

"Зонд" относится к одонитевым олигонуклеотидам, специфичным к последовательности, которые имеют последовательность, в точности комплементарную последовательности-мишени аллеля, подлежащего выявлению.

"Ответ" определяется по измерениям, производимым в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST), предусматривающими подразделение пациентов на две основные группы: тех, которые демонстрируют частичный ответ или стабилизацию заболевания, и тех, которые демонстрируют признаки прогрессирования заболевания.

"Жесткие условия гибридизации" относятся к инкубированию в течение ночи при 42°C в растворе, содержащем 50% формамид, 5× SSC (750 mM NaCl, 75 mM цитрата тринатрия), 50 mM фосфата натрия (pH 7,6), 5× раствор Денхардта, 10% сульфат декстрана и 20 пг/мл денатурированной дегидратированной в результате гидродинамического сдвига ДНК из молок лососевых рыб, с последующим промыванием фильтров в 0,1× SSC при приблизительно 65°C.

"Выживаемость" охватывает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациента.

"Общую выживаемость" (OS) определяют как время от начала введения лекарственного средства до смерти по любой причине. "Выживаемость без прогрессирования заболевания" (PFS) определяют как время от начала введения лекарственного средства до первого проявления прогрессирования заболевания или смерти по любой причине.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении раскрыт способ выбора пациента, страдающего от рака, подходящего для лечения соединением формулы (I), при этом способ включает:

(а) тестирование пациента, страдающего от рака, для определения того, является ли ген KRAS в опухоли пациента геном дикого типа или мутантным; и выбор пациента для лечения соединением формулы (I) на основании этого.

В одном варианте осуществления статус гена KRAS в опухоли пациента определяют в биологическом образце, полученном от указанного пациента. В одном варианте осуществления биологический образец представляет собой образец, содержащий опухолевые клетки. В одном варианте осуществления биологический образец представляет собой образец, содержащий опухолевую ДНК, такой как образец крови. Согласно одному аспекту настоящего изобретения раскрыт способ выбора пациента для лечения соединением формулы (I), при этом способ включает получение от пациента образца, который содержит опухолевые клетки или нуклеиновую кислоту из опухолевых клеток; определение того, является ли ген KRAS в опухолевых клетках пациента геном дикого типа или мутантным; и выбор пациента для лечения

соединением формулы (I) на основании этого.

Способ может включать или не включать в себя стадию фактического взятия пробы у пациента. Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения раскрыт способ выбора пациента для лечения соединением формулы (I), при этом способ включает определение того, является ли ген KRAS в предварительно выделенном из организма пациента образце, содержащем опухолевые клетки или нуклеиновую кислоту, геном дикого типа или мутантным; и выбор пациента на основании этого для лечения соединением формулы (I).

В одном варианте осуществления пациента выбирают для лечения соединением формулы (I), если опухолевая клетка имеет мутантный ген KRAS.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения раскрыт способ прогнозирования способности пациента отвечать на соединение формулы (I), при этом способ включает определение того, является ли ген KRAS в опухолевых клетках пациента геном дикого типа или мутантным, и прогнозирование на основании этого способности пациента отвечать на лечение соединением формулы (I).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения раскрыт способ определения вероятности эффективного лечения соединением формулы I у пациента-человека, страдающего от рака, включающий определение того, является(являются) ли ген(гены) KRAS в опухолевых клетках пациента геном(генами) дикого типа или мутантным(мутантными), и прогнозирование на основании этого способности пациента отвечать на лечение соединением формулы (I).

Для целей настоящего изобретения статус гена дикого типа предназначен указывать на нормальную или надлежащую экспрессию гена и нормальную функцию кодируемого белка. В отличие от этого, мутантный статус предназначен указывать на аномальную или ненадлежащую экспрессию гена или экспрессию белка с измененной функцией в соответствии с известными ролями мутантного KRAS при раке (как описано в данном документе). Любое количество генетических или эпигенетических изменений, в том числе без ограничения мутации, амплификации, делеции, геномные перестройки или изменения в профиле метилирования, может приводить к возникновению мутантного статуса. Однако, если такие изменения, несмотря ни на что, приводят к надлежащей экспрессии нормального белка или функционально эквивалентного варианта, то статус гена считается статусом дикого типа. Примеры вариантов, которые обычно не обуславливают возникновение функционального мутантного статуса гена, включают синонимичные кодирующие варианты и типы обычного полиморфизма (синонимичные или несинонимичные). Как обсуждается ниже, статус гена можно оценить с помощью функционального анализа, или заключение о нем можно сделать на основании природы выявленных отклонений от эталонной последовательности.

В определенных вариантах осуществления статус дикого типа или мутантный статус гена KRAS определяют по наличию или отсутствию несинонимичных вариаций нуклеиновых кислот в генах. Наблюдаемые несинонимичные вариации, соответствующие известным типам обычного полиморфизма без аннотированных функциональных эффектов, не способствуют возникновению мутантного статуса гена.

Данные для доступа в GenBank по KRAS: KRAS NM_004985

Будет очевидно, что каждая из последовательностей генов и мРНК, раскрытых для KRAS, и последовательности белка KRAS представляет собой иллюстративную последовательность. У нормальных индивидуумов существуют две копии каждого гена, материнская и отцовская копии, которые по всей вероятности будут иметь некоторые различия в последовательностях, более того, в популяции существуют многочисленные аллельные варианты данной последовательности гена. Другие последовательности, которые считаются последовательностями дикого типа, включают такие, которые имеют одно или несколько синонимичных изменений в последовательности нуклеиновой кислоты (причем эти изменения не меняют последовательность кодируемого белка), несинонимичных типов обычного полиморфизма (например, типов полиморфизма в клетках зародышевой линии), изменяющих последовательность белка, но не влияющих на функцию белка, и изменений в последовательностях интронов, не затрагивающих сайт сплайсинга.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения раскрыт способ определения вероятности эффективного лечения соединением формулы (I) у пациента-человека, страдающего от рака, включающий выявление наличия или отсутствия по меньшей мере одного несинонимичного изменения нуклеиновой кислоты в гене KRAS у указанного пациента по сравнению с геном дикого типа, где наличие по меньшей мере одного несинонимичного изменения нуклеиновой кислоты в гене KRAS в соматических клетках указывает на то, что лечение соединением формулы (I), по всей вероятности, является эффективным.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения раскрыт способ оценки восприимчивости индивидуума к лечению соединением формулы (I), при этом способ включает:

- (i) определение статуса несинонимичной мутации гена KRAS в нуклеиновой кислоте опухолевой клетки, полученной от индивидуума; и
- (ii) определение вероятной восприимчивости индивидуума к лечению соединением формулы (I) по статусу несинонимичной мутации гена KRAS в опухолевых клетках.

Для определения статуса гена KRAS существует множество методик, доступных для специалиста в данной области. Статус гена можно определять путем определения последовательности нуклеиновой

кислоты. Это можно осуществлять путем прямого секвенирования полноразмерного гена или анализа конкретных сайтов в гене, например сайтов, часто подвергающихся мутации.

Альтернативным способом определения того, является ли ген KRAS геном дикого типа или мутантным, является оценка функции транскрибируемого гена. В результате функциональной мутации данного гена KRAS образуется белок, обладающий ухудшенной способностью к гидролизу GTP. Мутантный KRAS продолжает существовать в своем активном связанном с GTP состоянии, что приводит к конститутивной и deregулированной стимуляции нисходящей передачи сигнала по сигнальным путям в клетках, в том числе без ограничения к активации сигнальных путей Raf, PI3K и Ral.

Анализы для оценки функционального статуса вариантов KRAS при экспрессии в клетках включают без ограничения анализы:

- (i) повышенного связывания с Ras-связывающим доменом (RBD) Raf1; (ii) повышенных уровней фосфорилированных ERK1/2, MEK1/2 или Akt;
- (iii) повышенного образования бляшек и колоний клетками NIH-3T3, трансфицированными вариантами KRAS.

Образцы

Образец от пациента, подлежащий тестированию для выявления статуса гена, может представлять собой любой образец, содержащий опухолевую ткань, содержащий опухолевую клетку или содержащий опухолевую нуклеиновую кислоту, полученный или получаемый от индивидуума. В целях удобства тестируемый образец представляет собой образец крови, мазок из полости рта, биоптат или другую биологическую жидкость или ткань, полученные от индивидуума. Конкретные примеры включают циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующую ДНК в плазме или сыворотке крови, клетки, выделенные из асцитической жидкости пациентов, страдающих от рака яичника, легочную мокроту пациентов с опухолями в легком, тонкоигольный пунктат, полученный от пациента, страдающего от рака молочной железы, мочу, периферическую кровь, соскоб клеток, волосной фолликул, образец кожи, полученный путем щипковой биопсии, или образец буккального эпителия.

Будет понятно, что тестируемый образец может в равной степени представлять собой последовательность нуклеиновой кислоты, соответствующую последовательности в тестируемом образце, и это означает, что весь участок в образце нуклеиновой кислоты или его часть перед анализом можно сначала амплифицировать с помощью любой удобной методики, например, полимеразной цепной реакции (ПЦР). Нуклеиновая кислота может представлять собой геномную ДНК или фракционированную или общую клеточную РНК. В конкретных вариантах осуществления РНК представляет собой общую клеточную РНК и используется непосредственно в качестве матрицы для мечения первой нити к ДНК с применением случайных праймеров или поли-А-содержащих праймеров. Нуклеиновую кислоту или белок в тестируемом образце можно экстрагировать из образца в соответствии со стандартными методиками (см. Green & Sambrook, Eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (2012, 4-е издание, том 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.).

Способы диагностики по настоящему изобретению можно осуществлять, используя образец, предварительно взятый у индивидуума или пациента. Такие образцы можно консервировать путем замораживания или фиксации и заливать в формалин/парафин или другую среду. В качестве альтернативы можно получать и использовать свежий образец, содержащий опухолевые клетки.

Способы по настоящему изобретению можно применять, используя клетки из любой опухоли. Подходящие опухоли для лечения соединением формулы (I) были описаны выше в данном документе.

Способы выявления нуклеиновых кислот

Выявление мутантных нуклеиновых кислот KRAS можно использовать в контексте настоящего изобретения для прогнозирования ответа на лекарственное лечение. Поскольку мутации в этих генах происходят на уровне ДНК, способы по настоящему изобретению могут основываться на выявлении мутаций или изменений в геномной ДНК, а также в транскриптах и самих белках. Может быть желательным подтверждение мутаций в геномной ДНК путем анализа транскриптов и/или полипептидов, чтобы убедиться в том, что выявленная мутация в действительности экспрессируется в субъекте.

Специалисту в данной области будет очевидно, что существует большое количество аналитических процедур, которые можно применять для выявления наличия или отсутствия вариантов нуклеотидов в одном или нескольких положениях в гене. Как правило, для выявления аллельной вариации требуется методика различения мутаций, необязательно реакция амплификации (как, например, основанная на полимеразной цепной реакции) и необязательно система, генерирующая сигнал. Существует большое число методик выявления мутаций, доступных из уровня техники и их можно применять в комбинации с системой, генерирующей сигнал, множество из которых доступны из уровня техники. Обзор многих способов выявления аллельной вариации приведен в Nollau et al., *Clin. Chem.*, 1997, 43, 1114-1120; Anderson SM. *Expert Rev Mol Diagn.*, 2011, 11, 635-642; Meyerson M. et al., *Nat Rev Genet.*, 2010, 11, 685-696; и в стандартных руководствах, например, "Laboratory Protocols for Mutation Detection", под ред. U. Landegren, Oxford University Press, 1996 и "PCR", 2^е издание, Newton & Graham, BIOS Scientific Publishers Limited, 1997.

Как указано выше, определение наличия или отсутствия конкретного изменения или множества из-

менений в гене KRAS у пациента, страдающего от рака, можно осуществлять различными способами. Такие тесты обычно осуществляют с применением ДНК или РНК, собранной из биологических образцов, например, биоптатов тканей, мочи, кала, мокроты, крови, клеток, соскобов тканей, пунктатов молочной железы или других клеточных материалов, и их можно осуществлять различными способами, включающими без ограничения ПНР, гибридизацию с аллель-специфичными зондами, ферментативное выявление мутаций, химическое расщепление сайтов ошибочного спаривания, масс-спектрометрию или секвенирование ДНК, в том числе мини-секвенирование.

Подходящие методики выявления мутаций включают методики с использованием амплификационной системы для идентификации мутаций (ARMSTM), амплификационной системы для идентификации мутаций с линейным удлинением (ALEXTM), системы конкурентного праймирования олигонуклеотидами (COPS), Taqman, молекулярных маяков, полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP), а также ПЦР с введением сайтов рестрикции и резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET).

В конкретных вариантах осуществления способ, используемый для определения нуклеотида(нуклеотидов) в биомаркерном гене, выбран из аллель-специфической амплификации (аллель-специфической ПЦР), такой как амплификационная система для идентификации мутаций (ARMS), секвенирования, аллельного дискриминантного анализа, гибридизации, полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP) или анализа по методу лигирования олигонуклеотидных зондов (OLA).

Для получения из образцов нуклеиновых кислот для анализа обычно требуется амплификация нуклеиновых кислот. Многие способы амплификации основаны на ферментативной цепной реакции (такой как полимеразная цепная реакция, лигазная цепная реакция или самоподдерживающаяся репликация последовательностей) или на репликации всего вектора, в который было произведено клонирование, или его части. Амплификация по настоящему изобретению предпочтительно является экспоненциальной амплификацией, представленной, например, полимеразной цепной реакцией.

В литературе описано много методов амплификации мишеней и сигналов, например, общие обзоры этих способов приведены в Landegren, U., et al., *Science*, 1988 242, 229-237 и Lewis, R., *Genetic Engineering News* 1990, 10, 54-55. Эти способы амплификации можно применять в способах по настоящему изобретению, и они включают полимеразную цепную реакцию (ПЦР), ПЦР *in situ*, реакцию лигазной амплификации (LAR), лигазную гибридизацию, использование репликазы бактериофага QP, транскрипционно-опосредованную амплификационную систему (TAS), геномную амплификацию с секвенированием транскриптов (GAWTS), амплификацию, основанную на последовательности нуклеиновых кислот (NASBA), и гибридизацию *in situ*. Праймеры, подходящие для применения в различных методиках амплификации, можно получать согласно способам, известным из уровня техники.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) представляет собой способ амплификации нуклеиновых кислот, описанный, среди прочего, в патентах США №№ 4683195 и 4683202. ПЦР состоит из повторяющихся циклов реакций удлинения праймеров, вызываемых ДНК-полимеразой. ДНК-мишень подвергается тепловой денатурации, и два олигонуклеотида, которые расположены с обоих концов последовательности-мишени на противоположных цепях ДНК, подлежащей амплификации, гибридизируются. Эти олигонуклеотиды становятся праймерами для применения с ДНК-полимеразой. ДНК копируется путем удлинения праймера с получением второй копии обеих цепей. Путем повторения цикла тепловой денатурации, гибридизации и удлинения праймеров ДНК-мишень можно амплифицировать в миллион или более раз приблизительно за два-четыре часа. ПЦР представляет собой инструмент молекулярной биологии, который необходимо применять в сочетании с методикой выявления для определения результатов амплификации. Преимущество ПЦР заключается в том, что она повышает чувствительность путем амплификации количества ДНК-мишеней в от 1 миллиона до 1 миллиарда раз в течение примерно 4 ч. ПЦР можно применять для амплификации любой известной нуклеиновой кислоты в целях диагностики (Mok et al., *Gynaecologic Oncology*, 1994, 52: 247-252).

Методику аллель-специфической амплификации, такую как амплификационная система для идентификации мутаций (ARMSTM) (Newton et al., *Nucleic Acids Res.*, 1989, 17, 2503-2516), также можно применять для выявления мутаций одиночных оснований. В подходящих условиях ПЦР-амплификации для предпочтительной амплификации абсолютно совпадающих аллелей (Newton et al., 1989, выше) достаточно одного сайта ошибочного спаривания оснований, расположенного на 3'-конце праймера, что позволяет различать близкородственные молекулы. Амплификационная система, в которой применяются описанные выше праймеры, основывается на том, что олигонуклеотиды с ошибочно спаренными остатками на 3'-конце не будут функционировать в качестве праймеров в ПЦР в подходящих условиях. Эта амплификационная система позволяет проводить генотипирование исключительно путем осмотра реакционных смесей после электрофореза в агарозном геле.

Анализ продуктов амплификации можно осуществлять с помощью любого способа, способного обеспечивать разделение продуктов амплификации в соответствии с их размером, в том числе с помощью гель-электрофореза в автоматическом и ручном режиме, масс-спектрометрии и т.п.

Способы выделения, амплификации и анализа нуклеиновой кислоты являются обычными для специалиста в данной области, и примеры протоколов могут быть найдены, например, в Green & Sambrook,

Eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (2012, 4-е издание, т. 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.) Особенно полезным источником протоколов для спосов, применяемых в ПЦР-амплификации, является PCR (Basics: From Background to Bench), M. J. McPherson, S. G. Maller, R. Beynon, C. Howe, Springer Verlag; 1-е издание (15 октября 2000 г.), ISBN: 0387916008.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения раскрыто применение соединения формулы (I) для лечения пациента, страдающего от рака, опухолевые клетки которого были идентифицированы, как имеющие мутантный ген KRAS.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (I) для лечения видов рака с опухолевыми клетками, идентифицированными как содержащие мутантный ген KRAS.

В еще нескольких дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), для предупреждения и лечения рака с опухолевыми клетками, идентифицированными как содержащие мутантный ген KRAS.

Применительно ко всем вышеприведенным аспектам определяемые/выявляемые мутантные формы KRAS являются таковыми по любым положениям во всем гене.

В дополнительных аспектах соединения по настоящему изобретению также могут быть применимыми в лечении видов рака, характеризующихся мутацией BRAF. Информацию, представленную выше в данном разделе "Персонализированное оказание медицинской помощи" в отношении видов рака, характеризующихся мутацией KRAS, можно аналогичным образом применять в отношении резистентных видов рака, характеризующихся наличием BRAF, отличного от описываемого данными для доступа в GenBank. Данные для доступа в GenBank по BRAF: BRAF NM_004333.

Описание фигур

На фиг. 1 показана картина порошковой рентгеновской дифракции для аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и этансульфоновой кислоты, формы 1 (пример 18a).

На фиг. 2 показана DSC-термограмма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и этансульфоновой кислоты, формы 1 (пример 18a).

На фиг. 3 показана картина порошковой рентгеновской дифракции для аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и адипиновой кислоты, формы 1 (пример 34).

На фиг. 4 показана DSC-термограмма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и адипиновой кислоты, формы 1 (пример 34).

На фиг. 5 показано ингибирование роста опухоли соединением из примера 18a в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в ксенотрансплантатной модели A549.

Фиг. 6. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток A549 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. В матрице доз представлены процентные значения ингибирования роста, взятые из аппроксимированных кривых зависимости доза-ответ.

Фиг. 7. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток A549 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Модель аддитивности Лева рассчитывали по кривым зависимости доза-ответ для режима монотерапии.

Фиг. 8. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток A549 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Тепловую карту превышения (синергию) рассчитывали путем вычитания данных модели аддитивности Лева из аппроксимированных данных.

Фиг. 9. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2122 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. В матрице доз представлены процентные значения ингибирования роста, взятые из аппроксимированных кривых зависимости доза-ответ.

Фиг. 10. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2122 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Модель аддитивности Лева рассчитывали по кривым зависимости доза-ответ для режима монотерапии.

Фиг. 11. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2122 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Тепловую карту превышения (синергию) рассчитывали путем вычитания данных модели аддитивности Лева из аппроксимированных данных.

Фиг. 12. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2009 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся

мутацией KRAS. В матрице доз представлены процентные значения ингибирования роста, взятые из аппроксимированных кривых зависимости доза-ответ.

Фиг. 13. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2009 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Модель аддитивности Леве рассчитывали по кривым зависимости доза-ответ для режима монотерапии.

Фиг. 14. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2009 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Тепловую карту превышения (синергию) рассчитывали путем вычитания данных модели аддитивности Леве из аппроксимированных данных.

Фиг. 15. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток Calu6 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. В матрице доз представлены процентные значения ингибирования роста, взятые из аппроксимированных кривых зависимости доза-ответ.

Фиг. 16. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток Calu6 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Модель аддитивности Леве рассчитывали по кривым зависимости доза-ответ для режима монотерапии.

Фиг. 17. Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток Calu6 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Тепловую карту превышения (синергию) рассчитывали путем вычитания данных модели аддитивности Леве из аппроксимированных данных.

Примеры

Настоящее изобретение далее будет проиллюстрировано в следующих примерах, в которых, как правило, придерживались следующего:

(i) Операции проводили при температуре окружающей среды, т.е. в диапазоне 17-25°C и в атмосфере инертного газа, такого как азот, если не указано иное.

(ii) Выпаривание проводили путем ротационного выпаривания или с использованием оборудования Genevac или испарителя Biotage v10 in vacuo, а процедуры выделения продукта проводили после удаления остаточных твердых веществ путем фильтрации.

(iii) Очистку с помощью флэш-хроматографии осуществляли на автоматизированной системе Teledyne Isco CombiFlash® Rf или Teledyne Isco CombiFlash® Companion® с применением предварительно заполненных колонок RediSep Rf Gold™ (20-40 мкм, сферические частицы), картриджами GraceResolv™ (силикагель Davisil®) или картриджами Silicycle (40-63 мкм).

(iv) Препаративную хроматографию осуществляли на устройстве для препаративной HPLC Gilson с UV-системой сбора.

(v) Хиральную препаративную хроматографию осуществляли на устройстве Gilson с UV-системой сбора (233 инжектор/коллектор фракций, 333 и 334 насосы, 155 UV-детектор), или на системе Interchim PuriFlash 4250-250, или на системе Novasep LC50 с UV-детектором Knauer K2501.

(vi) Значения выхода, при наличии, не обязательно были достижимым максимумом.

(vii) Обычно структуры конечных продуктов формулы I подтверждали с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР); значения химического сдвига ЯМР измеряли по дельта-шкале [спектры протонного магнитного резонанса определяли с помощью устройства Bruker Avance 500 (500 МГц) или Bruker Avance 400 (400 МГц)]; измерения проводили при температуре окружающей среды, если не указано иное; были использованы следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетов; ddd, дублет дублета дублетов; dt, дублет триплетов; bs, широкий сигнал; где "DMSO" обозначает применяемый в ЯМР растворитель, при этом подразумевают, что он представляет собой d₆-DMSO.

(viii) Обычно также определяли характеристики конечных продуктов формулы I с помощью масс-спектрометрии после жидкостной хроматографии (LCMS или UPLC); UPLC проводили с применением Waters UPLC, оснащенного масс-спектрометром Waters SQ (температура колонки 40, UV = 220-300 нм, масс-спектрометрия = ESI с переключением положительного/отрицательного заряда) при скорости потока 1 мл/мин, с применением системы растворителей от 97% А + 3% В до 3% А до 97% В за 1,50 мин. (общее время прогона с уравниванием до исходных условий и т. д. 1,70 мин), где А = 0,1% муравьиная кислота в воде (для работы с кислотой) или 0,1% аммиак в воде (для работы с основанием) В = ацетонитрил. Для кислотного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, для основного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity BEH 1,7 мкм, 2,1×50 мм; LCMS проводили с применением системы Waters Alliance HT (2795), оснащенной масс-спектрометром Waters ZQ ESCi и колонкой Phenomenex Gemini -NX (50×2,1 мм, 5 мкм) при скорости потока 1,1 мл/мин, от 95% А до 95% В за 4 мин с удержанием 0,5 мин. Модификатор поддерживали на постоянном уровне 5% С (50:50 ацетонитрил:вода, 0,1% муравьиная кислота) или D (50:50 ацетонит-

рил: вода 0,1% гидроксид аммония (0,88 SG) в зависимости от того, был ли способ кислотным или основным.

(ix) Ионообменную очистку обычно осуществляли с применением картриджа SCX-2 (Biotage, диоксид кремния, функционализированный пропилсульфоновой кислотой. Изготовленный с применением трифункционального силана. Без блокирования конечных групп).

(x) Чистоту промежуточного соединения оценивали с помощью тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрического, HPLC-(высокоэффективной жидкостной хроматографии) и/или ЯМР-анализа.

(xi) Порошковую рентгеновскую дифракцию осуществляли с применением Bruker D4. Рентгеновскую порошковую дифрактограмму определяли путем помещения образца кристаллического материала на пластинчатый держатель Bruker из монокристалла кремния (SSC) и распределения образца в виде тонкого слоя с помощью предметного стекла. Образец вращали при 30 оборотах в минуту (для улучшения статистики подсчета) и облучали рентгеновским излучением, генерируемым медной длинной острой фокусной трубкой, работающей при 40 кВ и 40 мА и длине волны 1,5418 ангстрема. Коллимированный источник рентгеновского излучения пропускали через автоматическую переменную щель расходимости, установленную на V20, и отраженное излучение направляли через 5,89-мм антирассеивающую щель и 9,5 5-мм щель детектора. Образцы измеряли в отношении геометрии отражения в конфигурации θ -2 θ в диапазоне сканирования от 2° до 40° 2 θ с номинальной выдержкой 0,12 с на шаг 0,02°. Прибор был оборудован позиционно-чувствительным детектором (Lynxeye). Специалистам в области порошковой рентгеновской дифракции будет понятно, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, зерна с размером более 30 мкм и неунитарными соотношениями сторон, которые могут влиять на анализ образцов. Специалисту в данной области также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой расположен образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать незначительный эффект. Следовательно, представленные данные картины дифракции не следует принимать как абсолютные значения.

(xii) Дифференциальную сканирующую калориметрию осуществляли с применением TA Instruments Q2000 DSC. Как правило, менее 5 мг материала, содержащегося в стандартном алюминиевом тигле, оснащенном крышкой, нагревали в диапазоне температур от 25°C до 300°C при постоянной скорости нагрева, составляющей 10°C/мину. Для продувки газом применяли азот; скорость потока 50 мл/мин.

(xiii) Применяли следующие сокращения:

предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos хлор[(4,5-

бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-

2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

18-краун-6

1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан

водн.

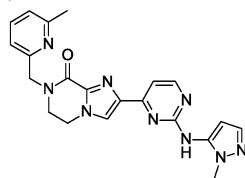
водный

атм

единица атмосферного давления

Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos метансульфонат [2-(ди-1-адамантилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметоксибифенил][2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)	
CDCl ₃	дейтеро-хлороформ
DAST	трифторид (диэтиламино)серы
DCM	дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DSC	дифференциальная сканирующая
калориметрия	
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
IPA	изопропиловый спирт
MeOH	метанол
MeTHF	<i>rac</i> -2-метилтетрагидрофуран
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
rt/RT	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
TEA	триэтиламин
THF	тетрагидрофуран
Tos	тозил
предварительный катализатор 2-го поколения XPhos	хлор(2-дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
XRPD	порошковая рентгеновская дифракция

Пример 1. 2-(2-((1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он

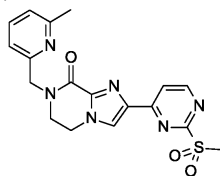


Добавляли NaH (12,05 мг, 0,50 ммоль) к 7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-ону (промежуточное соединение 1; 100 мг, 0,25 ммоль) и N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)формамиду (промежуточное соединение 2; 94 мг, 0,75 ммоль) в THF (1,5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Добавляли EtOH (2 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали в EtOAc (30×25 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,1% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся по-

лярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 1; 40 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 26°C) δ 2,51 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,84-3,88 (2H, m), 4,40-4,44 (2H, m), 4,76 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,14-7,18 (2H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,46 (1H, d), 9,38 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 416.

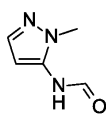
Промежуточное соединение 1. 7-((6-Метилпиридин-2-ил)метил)-2-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Персульфат калия (1,01 г, 3,75 ммоль) по частям добавляли к 7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 3; 275 мг, 0,75 ммоль) в MeOH (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение дополнительных 6 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл) и промывали водой (25 мл×2). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 1; 210 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 26°C) δ 2,50 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,85-3,95 (2H, m), 4,42-4,46 (2H, m), 4,86 (2H, s), 7,15-7,20 (2H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 8,15 (1H, d), 8,40 (1H, s), 9,05 (1H, d). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 399.

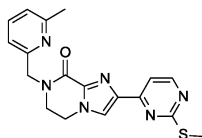
Промежуточное соединение 2. N-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)формамид



Муравьиную кислоту (3,1 мл, 67,35 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (7,7 мл, 75,42 ммоль) с получением бесцветного раствора. Полученный раствор перемешивали при 45°C в течение 45 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1-метил-1H-пиразол-5-амин (2 г, 20,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь выливали в смесь воды (50 мл) и EtOAc (50 мл) и реакционную смесь доводили до pH 8 с помощью насыщенного раствора K₂CO₃. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (6×50 мл) и промывали водой (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением необходимого продукта, N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)формамида (промежуточное соединение 2; 1,21 г, 47%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 26°C) 3,80 (3H, s), 6,11 (1H, s), 7,44 (2H, s), 8,35 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 126.

Промежуточное соединение 3. 7-((6-Метилпиридин-2-ил)метил)-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



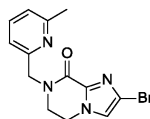
4-Трибутилстаннил-2-тиометилпиримидин (2,66 г, 6,41 ммоль) добавляли к 2-бром-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 4; 1,87 г, 5,82 ммоль) и Pd-118 ([1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)) (0,204 г, 0,29 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и последовательно промывали водой (50 мл×2).

Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на фазе C18, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-

а]пиазин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 3; 0,28 г, 13%) в виде серого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 22°C) δ 2,50 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,85-3,89 (2H, m), 4,39-4,43 (2H, m), 4,85 (2H, s), 7,15-7,19 (2H, m), 7,59-7,69 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,63 (1H, d). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367$.

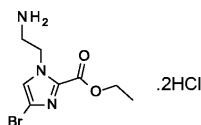
Промежуточное соединение 4. 2-Бром-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он



Ацетат натрия (3,24 г, 39,6 ммоль) по частям добавляли к дигидрохлориду этил-1-(2-аминоэтил)-4-бром-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 5; 5,3 г, 15,8 ммоль) и 6-метил-2-пиридинкарбоксальдегиду (1,92 г, 15,8 ммоль) в MeOH (100 мл), охлажденному до 0°C, в атмосфере азота. Затем полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (10,1 г, 47,5 ммоль) по частям добавляли при 0°C и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакцию доводили до pH 7-8 с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавляли с помощью DCM (250 мл). Затем фазу DCM последовательно промывали водой (50 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 9% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 2-бром-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 4; 2,5 г, 49%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO, 27°C) δ 2,44 (3H, s), 3,80-3,84 (2H, m), 4,28-4,32 (2H, m), 4,73 (2H, s), 7,13-7,16 (2H, m), 7,63-7,68 (1H, m), 7,96 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321$.

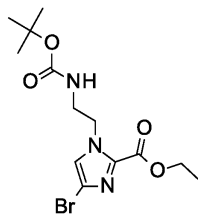
Промежуточное соединение 5. Дигидрохлорид этил-1-(2-аминоэтил)-4-бром-1Н-имидазол-2-карбоксилата



Этил-4-бром-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 6; 4,6 г, 12,70 ммоль) добавляли к HCl (избыток) в 1,4-диоксане (40 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество растирали с гептаном и фильтровали с получением этил-1-(2-аминоэтил)-4-бром-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 5; 5,30 г, 140%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO, 25°C) δ 1,33 (3H, t), 3,03-3,16 (2H, m), 4,35 (2H, q), 4,63 (2H, t), 7,34 (1H, s).

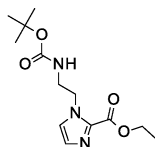
Промежуточное соединение 6. Этил-4-бром-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилат



По частям добавляли NBS (10,05 г, 56,5 ммоль) к этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 7; 16 г, 56,5 ммоль) в DCM (80 мл) и DMF (80 мл) при 0°C в атмосфере азота. Затем полученный раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (300 мл) и промывали последовательно водой (100 мл $\times$ 2). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-4-бром-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 6; 4,60 г, 22,49%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO, 27°C) δ 1,39-1,44 (12H, m), 3,47-3,53 (2H, m), 4,37-4,44 (2H, q), 4,53 (1H, s), 7,04 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362$.

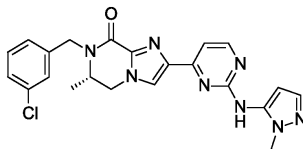
Промежуточное соединение 7. Этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилат



трет-бутил-(2-бромэтил)карбамат (17,59 г, 78,49 ммоль) добавляли к этил-1Н-имидазол-2-карбоксилату (10 г, 71,36 ммоль) и K_2CO_3 (11,83 г, 85,63 ммоль) в DMF (200 мл) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали последовательно водой (50 мл×2). Затем водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×5). Объединенные органические фазы высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 7; 10,7 г, 53%) в виде бесцветной жидкости.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 21°C) δ 1,20 (3H, t), 1,29 (9H, s), 3,26-3,34 (2H, m), 4,27 (2H, q), 4,32-4,40 (2H, m), 6,90 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,32 (1H, s).

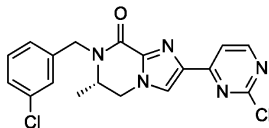
Пример 2. (S)-7-(3-Хлорбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



(S)-7-(3-хлорбензил)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он (промежуточное соединение 8; 216 мг, 0,56 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-амин (59,4 мг, 0,61 ммоль), карбонат цезия (363 мг, 1,11 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (25,2 мг, 0,03 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (8 мл) и дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 дней в атмосфере азота. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл). Органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo с получением коричневого твердого вещества (250 мг). Твердое вещество поглощали в DMSO (5 мл) и фильтровали. Затем раствор неочищенного продукта в DMSO очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Из фракций, содержащих продукт, удаляли растворитель и твердое вещество растворяли в смеси DCM и метанола, затем абсорбировали на силикагеле. Затем неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 15% MeOH в EtOAc. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (пример 2; 43 мг, 17,22%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,13 (3H, d), 3,71 (3H, s), 3,95-4,02 (1H, m), 4,28-4,45 (3H, m), 5,07 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,32-7,43 (5H, m), 7,46 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,48 (1H, d), 9,33 (1H, s). масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+$ 449.

Промежуточное соединение 8. (S)-7-(3-Хлорбензил)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он

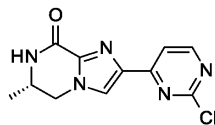


Гидрид натрия (60% дисперсия) (25,03 мг, 0,63 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 9; 150 мг, 0,57 ммоль) в DMF (12 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Добавляли 3-хлорбензилхлорид (101 мг, 0,63 ммоль) с последующим добавлением йодида тетрабутиламмония (42,0 мг, 0,11 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (25 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (75 мл). Органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo с получением (S)-7-(3-хлорбензил)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (промежуточное соединение 8; 221 мг, 100%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 21°C) 1,13 (3H, d), 4,00 (1H, td), 4,27 (1H, dd), 4,38 (1H, d), 4,46 (1H, dd), 5,07 (1H, d), 7,36 - 7,4 (2H, m), 7,41 (1H, dd), 7,47 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,27 (1H, s), 8,75 (1H, d). мас-

са/заряд: $ES^+ [M+H]^+$ 388.

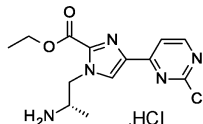
Промежуточное соединение 9. (S)-2-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-он



Смесь (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата.HCl (промежуточное соединение 10; 2,16 г, 6,24 ммоль) и 7 н. аммиака в метаноле (107 мл, 748,7 ммоль) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и DCM с получением грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество дополнительно растирали с водой и промывали диэтиловым эфиром, а затем абсорбировали на диоксиде кремния из смеси DCM/метанол. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-10% метанола в DCM. Чистые фракции объединяли и выпаривали с получением белого твердого вещества, его растирали с диэтиловым эфиром с получением (S)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она (промежуточное соединение 9; 0,6 г, 37%) в виде белого твердого вещества.

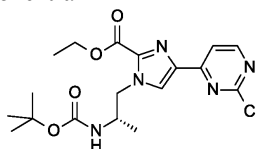
1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,22 (3H, d), 3,93-4,08 (2H, m), 4,39 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,73 (1H, d). масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+$ 264.

Промежуточное соединение 10. Гидрохлорид (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата



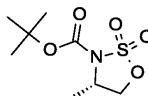
К раствору (S)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 11; 2,56 г, 6,25 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 39 мл, 156,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата.HCl (промежуточное соединение 10; 2,16 г) в виде смолы, которую брали для получения промежуточного соединения 9 без дополнительной очистки. Масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+$ 310.

Промежуточное соединение 11. (S)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли K_2CO_3 (4,32 г, 31,3 ммоль) к (S)-трет-бутил-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксиду (промежуточное соединение 12; 2,23 г, 9,38 ммоль), этил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 14; 1,58 г, 6,25 ммоль) и 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекану (0,413 г, 1,56 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при 22°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Выпаривание органической фазы обеспечивало получение смолы, которую суспендировали в дихлорметане, и экстрагировали водой, и высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора. Выпаривание обеспечивало получение (S)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 11; 2,56 г, 100%) в виде твердого вещества. Масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+$ 410.

Промежуточное соединение 12. (4S)-трет-бутил-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид

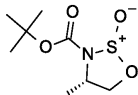


Гидрат хлорида рутения(III) (0,062 г, 0,28 ммоль) добавляли к перемешанной смеси трет-бутил-(4S)-4-метил-2-оксидоксатиазолидин-2-ий-3-карбоксилата (промежуточное соединение 13; 87,36 г, 394,80 ммоль) в ацетонитриле (778 мл) и воде (419 мл) при 15°C, с последующим добавлением по частям перйодата натрия (93 г, 434,29 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли воду (600 мл) и смесь экстрагировали в этилацетате (3×600 мл). Объединенные органические веще-

ства промывали водой (500 мл), соевым раствором (250 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (S)-трет-бутил-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида (промежуточное соединение 12; 84,3 г, 355 ммоль, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) 1,51 (3H, d), 1,55 (9H, s), 4,19 (1H, dd), 4,37-4,46 (1H, m), 4,66 (1H, dd).

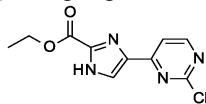
Промежуточное соединение 13. трет-Бутил-(4S)-4-метил-2-оксидооксатиазолидин-2-ий-3-карбоксилат



К раствору 1H-имидазола (106 г, 1553,20 ммоль) и триэтиламина (124 мл, 893,09 ммоль) в безводном дихлорметане (1427 мл) при -55°C по каплям добавляли тионилхлорид (32,6 мл, 446,54 ммоль) (экзотермический процесс, поддерживали $T < -40^\circ\text{C}$). Смесь перемешивали в течение 5 мин при охлаждении до -60°C и по каплям добавляли раствор (S)-трет-бутил-1-гидроксипропан-2-илкарбамата (Sigma-Aldrich; 68,04 г, 388,30 ммоль) в безводном дихлорметане (1427 мл) в течение 3,5 ч с помощью капельной воронки. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли воду (750 мл) и фазы разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали в дихлорметане (500 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (250 мл), насыщенным соевым раствором (250 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(4S)-4-метил-2-оксидооксатиазолидин-2-ий-3-карбоксилата (промежуточное соединение 13; 87,3 г, 395 ммоль, 100%) в виде бледного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) 1,50 (3H, d), 4,29 (1H, d), 4,68 (1H, t), 4,77 (1H, dd).

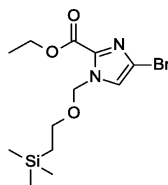
Промежуточное соединение 14. Этил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Предварительный катализатор 2-го поколения XPhos (0,435 г, 0,55 ммоль) добавляли к дегазированному раствору этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 15; 3,86 г, 11,05 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4,21 г, 16,58 ммоль) и KOAc (2,17 г, 22,10 ммоль) в диоксане (100 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота и полученный раствор нагревали до 85°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 50°C и добавляли карбонат цезия (7,20 г, 22,10 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин (1,646 г, 11,05 ммоль) и воду (20 мл) с последующим добавлением $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,638 г, 0,55 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь пропускали через целит и промывали с помощью MeOH и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду и DCM и органический шар экстрагировали и высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества с примесями этил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (4,24 г, 11,07 ммоль). 2,2,2-Трифторуксусную кислоту (8,48 мл, 110,73 ммоль) добавляли к этил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (4,24 г, 11,07 ммоль) в DCM (100 мл) и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, а затем оставляли отстаиваться при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, полученное твердое вещество растворяли в DCM и воде и фильтровали через слой целита. Водный слой отделяли и подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали в DCM, затем высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора и растворитель удаляли с получением твердого вещества. Органический слой пропускали через картридж фазового сепаратора, объединяли с твердым веществом и предварительно абсорбировали на диоксиде кремния и подвергали хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 0-100% диэтилового эфира в DCM. Чистые фракции объединяли и выпаривали с получением этил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 14; 1,58 г, 57%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,35 (3H, t), 4,38 (2H, q), 7,93 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,73 (1H, d), 13,95 (1H, s). масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ 253$.

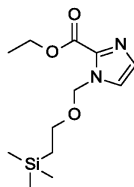
Промежуточное соединение 15. Этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли NBS (26,3 г, 147,93 ммоль) к этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 16; 40 г, 147,93 ммоль) в DMF (150 мл) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл), органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 15; 21 г, 41%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C) δ 0,02 (9H, s), 0,92 - 1,01 (2H, m), 1,45 (3H, t), 3,56 - 3,65 (2H, m), 4,45 (2H, q), 5,79 (2H, s), 7,28 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 349/351.

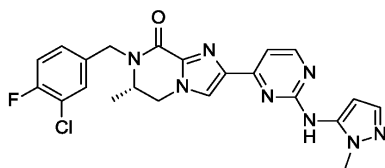
Промежуточное соединение 16 Этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли SEM-Cl (18,98 мл, 107,04 ммоль) к этил-1H-имидазол-2-карбоксилату (10 г, 71,36 ммоль) и NaN (4,28 г, 107 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 30 до 70% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 16; 20 г, 100%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) δ 0,00 (9H, s), 0,03-0,08 (2H, m), 1,37 (3H, t), 3,53-3,62 (2H, m), 4,37 (2H, q), 5,76 (2H, s), 7,18 (1H, d), 7,68 (1H, d). масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 271.

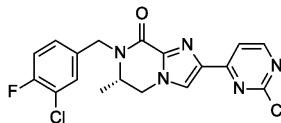
Пример 3. (S)-7-(3-хлор-4-фторбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-он



(S)-7-(3-хлор-4-фторбензил)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-он (промежуточное соединение 17; 226 мг, 0,56 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амин (59,4 мг, 0,61 ммоль), карбонат цезия (363 мг, 1,11 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (25,2 мг, 0,03 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (8 мл) и дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 дней в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл) и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением коричневой смолы. Данную смолу поглощали в DMSO (5 мл) и фильтровали. Затем раствор неочищенного продукта в DMSO очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного вещества. Его растворяли в минимальном количестве DCM и абсорбировали на силикагеле путем концентрирования при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 15% MeOH в EtOAc. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3-хлор-4-фторбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-она (пример 3; 40 мг, 15%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) δ 1,13 (3H, d), 3,71 (3H, s), 3,96-4,03 (1H, m), 4,26-4,39 (2H, m), 4,41 (1H, dd), 5,04 (1H, d), 6,30 (1H, d), 7,35 (2H, dd), 7,39-7,44 (2H, m), 7,55-7,69 (1H, m), 7,92 (1H, s), 8,48 (1H, d), 9,33 (1H, s). масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ 467$.

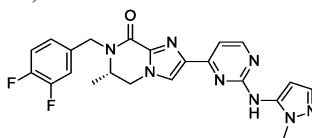
Промежуточное соединение 17. (S)-7-(3-хлор-4-фторбензил)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



Гидрид натрия (60% дисперсия, 25 мг, 0,63 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 9; 150 мг, 0,57 ммоль) в DMF (12 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Добавляли 2-хлор-4-(хлорметил)-1-фторбензол (112 мг, 0,63 ммоль) с последующим добавлением йодида тетрабутиламмония (42,0 мг, 0,11 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл). Органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением (S)-7-(3-хлор-4-фторбензил)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (промежуточное соединение 17; 230 мг, 100%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 33°C) δ 1,13 (3H, d), 4,01 (1H, ddd), 4,26 (1H, dd), 4,36 (1H, d), 4,46 (1H, dd), 5,05 (1H, d), 7,39 - 7,41 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,59-7,66 (1H, m), 7,93 (1H, d), 8,27 (1H, s), 8,74 (1H, dd). масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ 406$.

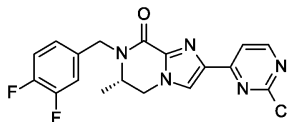
Пример 4. (S)-7-(3,4-Дифторбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



(S)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он (промежуточное соединение 18; 218 мг, 0,56 ммоль), 1-метил-1H-пиазол-5-амин (59,7 мг, 0,62 ммоль), карбонат цезия (364 мг, 1,12 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (25,3 мг, 0,03 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (8 мл) и дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество растворяли в DCM, концентрировали *in vacuo* и абсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 15% MeOH в EtOAc. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (пример 4; 88 мг, 34,9%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) δ 1,13 (3H, d), 3,71 (3H, s), 3,96-4,03 (1H, m), 4,27-4,38 (2H, m), 4,43 (1H, dd), 5,05 (1H, d), 6,30 (1H, d), 7,22-7,28 (1H, m), 7,35 (2H, dd), 7,37-7,5 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,47 (1H, d), 9,33 (1H, s). масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ 451$.

Промежуточное соединение 18. (S)-2-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он

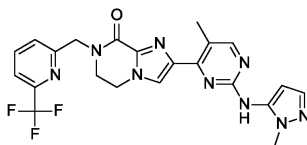


Гидрид натрия (60% дисперсия) (25,03 мг, 0,63 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 9; 150 мг, 0,57 ммоль) в DMF (12 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Добавляли 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (130 мг, 0,63 ммоль) с последующим добавлением йодида тетрабутиламмония (42,0 мг, 0,11 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл). Органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением (S)-2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (промежуточное соединение 18; 222 мг, 100%) в виде коричневой смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) δ 1,14 (3H, d), 3,94-4,07 (1H, m), 4,27 (1H, dd), 4,36 (1H, d), 4,47 (1H, dd), 5,06 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,37-7,51 (2H, m), 7,93 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,74 (1H, d). масса/заряд:

ES+ [M+H]⁺ 390.

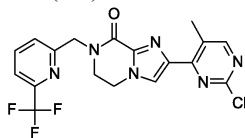
Пример 5. 2-(5-Метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (10,72 мг, 0,01 ммоль) добавляли к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-ону (промежуточное соединение 19; 50 мг, 0,12 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-амину (22,97 мг, 0,24 ммоль) и Cs₂CO₃ (96 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонок XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,05% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (пример 5; 23,5 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.

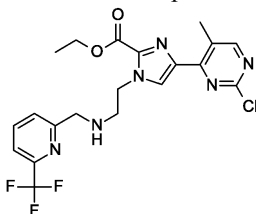
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20,1°C) δ 2,51 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,90-3,98 (2H, m), 4,43-4,51 (2H, m), 4,91 (2H, s), 6,31 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,10 (1H, t), 8,33 (1H, s), 9,24 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 484.

Промежуточное соединение 19. 2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он



Добавляли NH₃ (7 н. в MeOH, 3 мл) к этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 20; 60 мг, 0,13 ммоль) при 25°C в атмосфере воздуха и полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом с получением 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 19; 50 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 423.

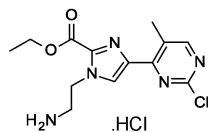
Промежуточное соединение 20. Этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилат



6-(Трифторметил)пиколинальдегид (114 мг, 0,65 ммоль) добавляли к дигидрохлориду этил-1-(2-аминоэтил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 21; 250 мг, 0,65 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 3 ч. К реакционной смеси при 25°C добавляли триацетоксиборогидрид натрия (415 мг, 1,96 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Органические слои объединяли и промывали соевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 2 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)этил)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 20; 60 мг, 19,6%) в виде белого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 469.

Промежуточное соединение 21.

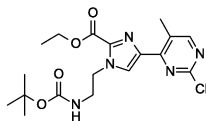
1-(2-Аминоэтил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат.HCl



Добавляли HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 50 мл) к этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 22; 3,2 г, 7,81 ммоль) при 25°C в атмосфере воздуха и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом и неочищенный остаток растирали с EtOAc с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением этил-1-(2-аминоэтил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата.HCl (промежуточное соединение 21; 2,90 г, 97%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20,1°C) δ 1,35 (3H, t), 2,60-2,65 (3H, m), 4,38 (2H, q), 4,75 (2H, t), 8,37 (3H, s), 8,46 (1H, s), 8,63 (1H, d), 10,17 (2H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 310.

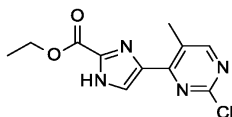
Промежуточное соединение 22. Этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



трет-Бутил-1,2,3-оксазалидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид (2,76 г, 12,37 ммоль) по частям добавляли к этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 23; 3,0 г, 11,25 ммоль), K₂CO₃ (4,66 г, 33,75 ммоль) и 18-краун-6-эфир (0,595 г, 2,25 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) при 100°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, фильтровали и полученное твердое вещество промывали этилацетатом. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 25 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 22; 3,20 г, 69,4%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20,2°C) δ 1,25 (9H, s), 1,35 (3H, t), 2,62 (3H, s), 3,35 (2H, dd), 4,37 (2H, q), 4,49 (2H, t), 6,93 (1H, t), 8,18 (1H, s), 8,61 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 410.

Промежуточное соединение 23. Этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Трифторуксусную кислоту (20 мл, 259,60 ммоль) добавляли к этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 24; 5,6 г, 14,11 ммоль) в DCM (20 мл) при 25°C и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃. Полученный образованный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 23; 3,50 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 23 °C) δ 1,35 (3H, t), 2,62 (3H, s), 4,37 (2H, q), 8,13 (1H, s), 8,62 (1H, s), NH не наблюдали, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 267.

Альтернативный способ получения промежуточного соединения 23

Этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 24; 176 г, 443,38 ммоль) добавляли к TFA (500 мл, 6489,91 ммоль) в DCM (500 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Добавляли избыток насыщенного водного раствора Na₂CO₃ и полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (1 л) и высушивали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество растирали с MeCN с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 23; 106 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 19,7°C) δ 1,34 (3H, t), 2,61 (3H, s), 4,33-4,41 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,61 (1H, s), 13,99 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 267.

Альтернативный способ одnoreакторного синтеза промежуточного соединения 23

Стадия 1.

К перемешанному раствору 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (3,72 г, 15,41 ммоль) и диэтомексобоис(1,5-циклооктадиен)диридия(1) (5,21 г, 7,71 ммоль) в безводном MeTHF (900 мл) последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (108 г, 423,86 ммоль) и раствор этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (114,5 г, 385,33 ммоль) в MeTHF (100 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали 3 раза в атмосфере азота, нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой (25 мл), органическую фазу отделяли и концентрировали до 500 мл. Данный раствор непосредственно применяли на стадии 2 без очистки.

Стадия 2.

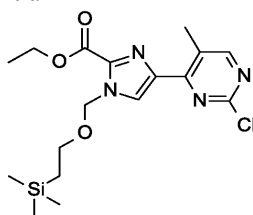
Полученный на стадии 1 раствор в MeTHF (500 мл) медленно добавляли к перемешанной смеси водного раствора K₂CO₃ (161 г, 1156 ммоль) в воде (500 мл), 2,4-дихлор-5-метилпиримидина (77 г, 462,4 ммоль) и аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия (II) и дихлорметана (9,44 г, 15,56 ммоль) в MeTHF (500 мл) при 40°C в течение 3 ч. После завершения добавления слои разделяли и органический слой промывали водой (500 мл) и концентрировали до 500 мл. Его непосредственно применяли на стадии 3 без очистки.

Стадия 3.

HCl в изопропиловом спирте (5-6 н., 116 мл, 578 ммоль) добавляли к раствору, полученному на стадии 2, при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли водой (500 мл). Водный слой экстрагировали с помощью MeTHF (500 мл) и объединенные органические слои промывали водным раствором бикарбоната натрия (4% вес./вес. раствор, 500 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу концентрировали до половины объема и перемешивали с гептаном (1000 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали смесью MeTHF/гептан (1:4, 500 мл) и высушивали под вакуумом с получением этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата в виде твердого вещества (промежуточное соединение 23, 60,5 г, 59%, общий выход за 3 стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 23°C) δ 1,35 (3H, t), 2,62 (3H, s), 4,37 (2H, q), 8,13 (1H, s), 8,62 (1H, s), NH не наблюдали, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 267.

Промежуточное соединение 24. Этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли Pd(Ph₃P)₄ (1,158 г, 1,00 ммоль) к (2-(этоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)бороновой кислоте (промежуточное соединение 25; 6,3 г, 20,05 ммоль), 2,4-дихлор-5-метилпиримидину (3,27 г, 20,05 ммоль) и Cs₂CO₃ (13,07 г, 40,10 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) и воде (20 мл) при 25°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×250 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 24; 5,60 г, 70,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 23°C) δ 0,02 (9H, s), 0,93-1,03 (2H, m), 1,48 (3H, t), 2,71-2,76 (3H, m), 3,59-3,69 (2H, m), 4,48 (2H, q), 5,85 (2H, s), 8,16 (1H, s), 8,42-8,47 (1H, m). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 397.

Альтернативный способ получения промежуточного соединения 24

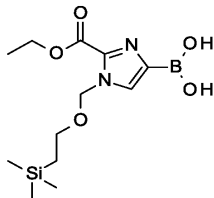
Партия 1. Добавляли Pd(Ph₃P)₄ (1,655 г, 1,43 ммоль) к (2-(этоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)бороновой кислоте (промежуточное соединение 25; 9 г, 28,64 ммоль), 2,4-дихлор-5-метилпиримидину (4,67 г, 28,64 ммоль) и Cs₂CO₃ (28,0 г, 85,93 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (20 мл) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры.

Партия 2. Добавляли Pd(Ph₃P)₄ (24,82 г, 21,48 ммоль) к 2,4-дихлор-5-метилпиримидину (70,0 г, 429,64 ммоль), (2-(этоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)бороновой кислоте (промежуточное соединение 25; 135 г, 429,64 ммоль) и Cs₂CO₃ (420 г, 1288,91 ммоль) в 1,4-диоксане (2000 мл) и воде (400 мл) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Указанные выше партии 1 и 2 объединяли и выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в EtOAc (2 л) и промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHCO₃ (450 мл), водой (300 мл) и соевым раствором (350 мл). Органи-

ческую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире. Содержащие чистый продукт фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 24; 123 г, 67,4%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 23°C) δ 0,02 (9H, s), 0,93-1,03 (2H, m), 1,48 (3H, t), 2,71-2,76 (3H, m), 3,59-3,69 (2H, m), 4,48 (2H, q), 5,85 (2H, s), 8,16 (1H, s), 8,42-8,47 (1H, m). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397$.

Промежуточное соединение 25. Этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат

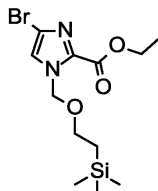


Предварительный катализатор 2-го поколения XPhos (0,788 г, 1,00 ммоль) добавляли к этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 25a, также является коммерчески доступным; 7 г, 20,04 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,63 г, 30,06 ммоль) и KOAc (3,93 г, 40,08 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) при 25°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315$.

Альтернативный способ получения промежуточного соединения 25

2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (12,28 г, 25,77 ммоль) добавляли к аддукту трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ (11,11 г, 10,74 ммоль) в 1,4-диоксане (2000 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 45 ч. Добавляли этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат (150 г, 429,43 ммоль), бис(пинаколато)дибор (131 г, 515,32 ммоль) и ацетат калия (126 г, 1288,29 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (2-(этоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)бороновой кислоты (промежуточное соединение 25; 135 г, 100%) в виде желтого масла, масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315$.

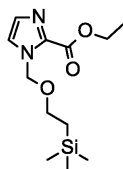
Промежуточное соединение 25a. Этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли по частям NBS (158 г, 887,56 ммоль) к этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 25b; 160 г, 591,71 ммоль) в DMF (1200 мл) и DCM (1300 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и добавляли EtOAc (7 л). Затем органическую фазу промывали последовательно насыщенным раствором NaHCO_3 (1 л), водой (1 л) и насыщенным соевым раствором (750 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 4% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 25a; 106 г, 51,3%) в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при отстаивании.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ -0,07 (9H, s), 0,77-0,85 (2H, m), 1,29 (3H, t), 3,53 (2H, t), 4,30 (2H, q), 5,66 (2H, s), 7,83 (1H, s). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349/351$.

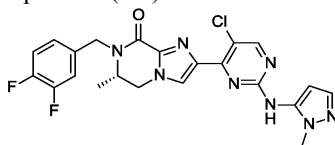
Промежуточное соединение 25b. Этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли по каплям SEM-Cl (286 г, 1712,55 ммоль) к этил-1H-имидазол-2-карбоксилату (200 г, 1427,12 ммоль) и K_2CO_3 (592 г, 4281,37 ммоль) в ацетоне (3 л) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученный осадок удаляли путем фильтрации и промывали с помощью EtOAc (1 л). Затем объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 25b; 328 г, 85%) в виде бледно-желтого масла.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ -0,01 (9H, s), 0,90-0,97 (2H, m), 1,45 (3H, t), 3,50-3,63 (2H, m), 4,43 (2H, q), 5,81 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,28 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[M+H]^+ = 271$.

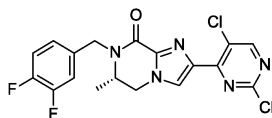
Пример 6. (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (20,95 мг, 0,02 ммоль) добавляли к (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 26; 100 мг, 0,24 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (промежуточное соединение 26; 57,2 мг, 0,59 ммоль) и Cs_2CO_3 (154 мг, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она (пример 6; 16,00 мг, 14%) в виде белого твердого вещества.

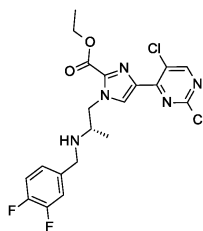
1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 22°C) δ 1,15 (3H, d), 3,71 (3H, s), 4,00 (1H, s), 4,34 (2H, d), 4,47 (1H, dd), 5,07 (1H, d), 6,32 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,38 - 7,51 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,73 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[M+H]^+ = 485$.

Промежуточное соединение 26. (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он



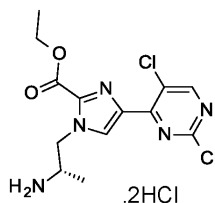
Раствор (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-((3,4-дифторбензил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 27; 200 мг, 0,43 ммоль) в NH_3 (7 н. в MeOH, 5 мл, 35,00 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 26; 100 мг, 55,4%) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), $[M+H]^+ = 424$.

Промежуточное соединение 27. (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-((3,4-дифторбензил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



3,4-Дифторбензальдегид (74,9 мг, 0,53 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 28; 200 мг, 0,48 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 40°C в течение 3 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (305 мг, 1,44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта, (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-((3,4-дифторбензил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 27; 200 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$.

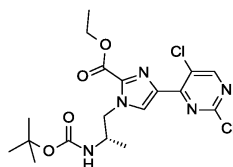
Промежуточное соединение 28. Дигидрохлорид (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата



Раствор (S)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 29; 2,8 г, 6,30 ммоль) в HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 20 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью EtOAc (20 мл) и высушивали под вакуумом с получением (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 28; 2,50 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 24°C) δ 1,26 (3H, d), 1,37 (3H, t), 3,75 (1H, s), 4,40 (2H, d), 4,63 (2H, d), 8,05 (3H, s), 8,61 (1H, s), 8,94 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344$.

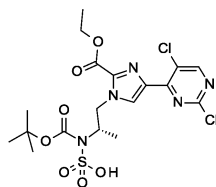
Промежуточное соединение 29. (S)-Этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли 1 М HCl (20 мл, 20,00 ммоль) к (S)-((трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)сульфаминовой кислоте (промежуточное соединение 30; 6 г, 11,44 ммоль) в EtOH (20 мл) при 25°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 29; 2,80 г, 55,1%) в виде белого твердого вещества.

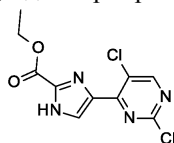
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 27°C) δ 1,24 (3H, d), 1,35 (9H, s), 1,46 (2H, t), 4,03-4,17 (1H, m), 4,46 (2H, q), 4,58-4,69 (2H, m), 5,30 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,58 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$.

Промежуточное соединение 30. (S)-((трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)сульфаминовая кислота



(S)-трет-бутил-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид (промежуточное соединение 12; 4,59 г, 19,33 ммоль) по частям добавляли к этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 31; 3,7 г, 12,89 ммоль) и K_2CO_3 (5,34 г, 38,66 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью MeCN. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта, (S)-(трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)сульфаминовой кислоты (промежуточное соединение 30; 6,00 г, 89%) в виде желтого масла. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 524.

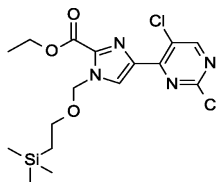
Промежуточное соединение 31. Этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Трифторуксусную кислоту (20 мл, 259,60 ммоль) добавляли к этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 32; 5,6 г, 13,42 ммоль) в DCM (20 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь подщелачивали избытком насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученный образованный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 31; 3,70 г, 96%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 25°C) δ 1,36 (3H, t), 4,39 (2H, q), 7,59 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,90 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 287.

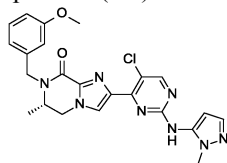
Промежуточное соединение 32. Этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (1,14 г, 0,99 ммоль) к (2-(этоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)бороновой кислоте (промежуточное соединение 25; 6,2 г, 19,73 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидину (3,62 г, 19,73 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,64 г, 29,60 ммоль) в 1,4-диоксане (160 мл) и воде (40 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×250 мл), органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 32; 5,60 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C) δ 0,01 (9H, s), 0,93-1,02 (2H, m), 1,48 (3H, t), 3,60-3,69 (2H, m), 4,48 (2H, q), 5,89 (2H, s), 8,29 (1H, s), 8,63 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 417.

Пример 7. (S)-2-(5-Хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он

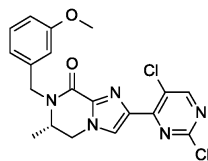


Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (31,9 мг, 0,04 ммоль) добавляли к (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 33; 150 мг, 0,36 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (87 мг, 0,90 ммоль) и Cs_2CO_3 (234 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь пере-

мешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 7; 31,0 мг, 18,05%) в виде белого твердого вещества.

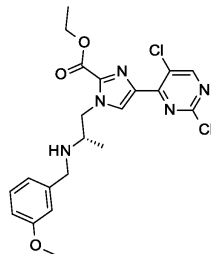
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 1,13 (3H, d), 3,71 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,26-4,36 (2H, m), 4,41 (1H, dd), 5,09 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,84-6,91 (1H, m), 6,96 (2H, d), 7,24-7,38 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,74 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 479.

Промежуточное соединение 33. (S)-2-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



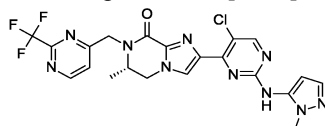
Добавляли TEA (0,162 мл, 1,16 ммоль) к (S)-этил 4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-((3-метоксибензил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 34; 180 мг, 0,39 ммоль) в толуоле (8 мл) при 25°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 3% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 33; 150 мг, 93%) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), [M+Na]⁺ = 418. (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он (промежуточное соединение 33) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 34. (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-((3-метоксибензил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



3-Метоксибензальдегид (71,8 мг, 0,53 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 28; 200 мг, 0,48 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 40°C в течение 3 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (305 мг, 1,44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл), органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-((3-метоксибензил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 34; 180 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 464.

Пример 8. (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он

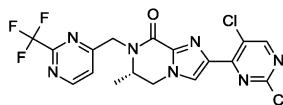


Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (12,41 мг, 0,01 ммоль) добавляли к (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 35; 64 мг, 0,14 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (33,9 мг, 0,35 ммоль) и Cs₂CO₃ (91 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азо-

та и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 8; 15,2 мг, 21%) в виде белого твердого вещества.

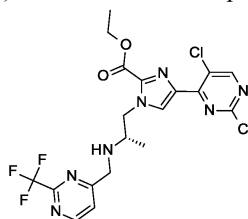
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20,1°C) δ 1,25 (3H, d), 3,71 (3H, s), 4,18 (1H, ddd), 4,42 (1H, dd), 4,60-4,69 (2H, m), 5,23 (1H, d), 6,32 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,03 (1H, d), 9,74 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 519.

Промежуточное соединение 35. (S)-2-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Добавляли TEA (0,129 мл, 0,93 ммоль) к (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 36; 156 мг, 0,31 ммоль) в толуоле (3 мл) при 25°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 35; 64,0 мг, 45,2%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 458.

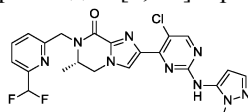
Промежуточное соединение 36. (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



2-(Трифторметил)пиримидин-4-карбальдегид (127 мг, 0,72 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 28; 300 мг, 0,72 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 3 ч. К реакционной смеси при 25°C добавляли триацетоксиборогидрид натрия (457 мг, 2,16 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 2 до 3% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 36; 156 мг, 43%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20,2°C) δ 1,26-1,38 (3H, m), 1,44 (3H, t), 2,85 (1H, s), 4,01 (2H, q), 4,33-4,51 (2H, m), 4,55-4,70 (1H, m), 4,92 (2H, s), 7,65 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,74-8,85 (1H, m), 8,91 (1H, d). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 504.

Пример 9. (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



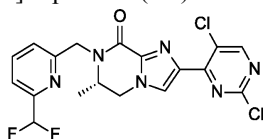
Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (24,28 мг, 0,03 ммоль) добавляли к (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 37; 120 мг, 0,27 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину

(66,3 мг, 0,68 ммоль) и Cs_2CO_3 (178 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка.

Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она (пример 9; 27 мг, 19,8%) в виде белого твердого вещества.

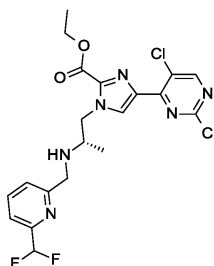
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 23°C) δ 1,21 (3H, d), 3,71 (3H, s), 4,12 (1H, s), 4,38 (1H, d), 4,48-4,63 (2H, m), 5,22 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,97 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,59 - 7,67 (2H, m), 8,00 (1H, t), 8,23 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,72 (1H, s). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500$.

Промежуточное соединение 37. (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он



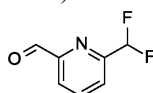
Раствор (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 38; 200 мг, 0,41 ммоль) в NH_3 (7 н. в MeOH, 5 мл, 35,00 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 37; 120 мг, 66,3%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439$.

Промежуточное соединение 38. (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



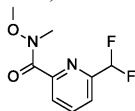
6-(Диформетил)пиколинальдегид (промежуточное соединение 39; 226 мг, 1,44 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 28; 200 мг, 0,48 ммоль) в DCM (15 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 40°C в течение 3 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (305 мг, 1,44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением необходимого продукта, (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 38; 200 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485$.

Промежуточное соединение 39. 6-(Диформетил)пиколинальдегид



Добавляли LiAlH_4 (1,141 г, 30,07 ммоль) к 6-(диформетил)-N-метокси-N-метилпиколинамиду (промежуточное соединение 40; 5 г, 23,13 ммоль) в THF (80 мл), охлажденному до -78°C, в атмосфере азота и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (6 мл), затем гасили водой (1 мл) при -78°C. Добавляли NaOH (15% водный раствор, 3,0 мл) и воду (1,0 мл) и полученные твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 6-(диформетил)пиколинальдегида (промежуточное соединение 39; 3,60 г, 99%) в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158$.

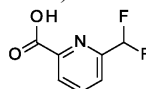
Промежуточное соединение 40. 6-(Дифторметил)-N-метокси-N-метилпиколинамид



Оксалилдихлорид (7,92 г, 62,39 ммоль) добавляли по каплям к 6-(дифторметил)пиколиновой кислоте (промежуточное соединение 41; 5,4 г, 31,19 ммоль) и DMF (0,242 мл, 3,12 ммоль) в DCM (30 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта, 6-(дифторметил)пиколиноилхлорида (6,00 г, 100%) в виде желтого масла, которое немедленно применяли. Гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (4,58 г, 46,98 ммоль) по частям добавляли к 6-(дифторметил)пиколиноилхлориду (6,0 г, 31,32 ммоль) и TEA (17,46 мл, 125,29 ммоль) в DCM (50 мл) при 25°C в атмосфере азота. Затем полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл), органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 6-(дифторметил)-N-метокси-N-метилпиколинамида (промежуточное соединение 40; 5,00 г, 73,8%) в виде желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20°C) δ 3,42 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,68 (1H, t), 7,74 (2H, d), 7,98 (1H, t). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 217.

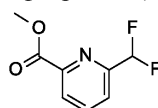
Промежуточное соединение 41. 6-(Дифторметил)пиколиновая кислота



Раствор метил-6-(дифторметил)пиколината (промежуточное соединение 42; 6,2 г, 33,13 ммоль) в HCl (30 мл, 360,00 ммоль) нагревали при 90°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта, 6-(дифторметил)пиколиновой кислоты (промежуточное соединение 41; 5,40 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 7,05 (1H, t), 7,94 (1H, t), 8,16-8,22 (2H, m), 13,56 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 174.

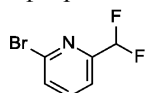
Промежуточное соединение 42. Метил-6-(дифторметил)пиколинат



2-Бром-6-(дифторметил)пиридин (промежуточное соединение 43; 8,5 г, 40,86 ммоль), ацетат калия (8,02 г, 81,73 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,495 г, 2,04 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали в атмосфере CO при 10 атм. при 70°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-6-(дифторметил)пиколината (промежуточное соединение 42; 6,20 г, 81%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20°C) δ 4,06 (3H, s), 6,79 (1H, t), 7,89 (1H, d), 8,05 (1H, t), 8,24-8,31 (1H, m). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 188.

Промежуточное соединение 43. 2-Бром-6-(дифторметил)пиридин

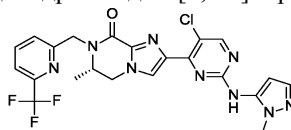


Добавляли по каплям DAST (17,76 мл, 134,40 ммоль) к 6-бромпиколинальдегиду (10 г, 53,76 ммоль) в DCM (150 мл), охлажденному до 0°C, в течение периода, составляющего 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и подщелачивали путем добавления NaHCO₃ (насыщ. водн.). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневой жидкости. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 8% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 2-бром-6-(дифторметил)пиридина (промежуточное соединение 43; 9,00 г, 80%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 22°C) δ 6,59 (1H, t), 7,58-7,65 (2H, m), 7,71 (1H, t). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 208/210.

Пример 10. (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-

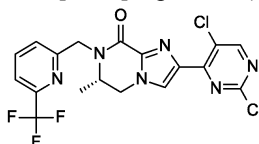
(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он



Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (14,97 мг, 0,02 ммоль) добавляли к (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-ону (промежуточное соединение 44; 77 мг, 0,17 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-амину (40,9 мг, 0,42 ммоль) и Cs₂CO₃ (110 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 5 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (пример 10; 18,5 мг, 21%) в виде белого твердого вещества.

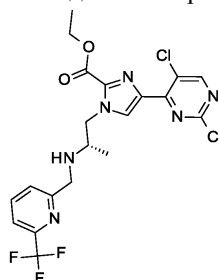
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 23,0°C) δ 1,22 (3H, d), 3,71 (3H, s), 4,15 (1H, ddd), 4,40 (1H, dd), 4,53-4,64 (2H, m), 5,23 (1H, d), 6,32 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,75-7,87 (2H, m), 8,10 (1H, t), 8,23 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,73 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 518.

Промежуточное соединение 44. (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он



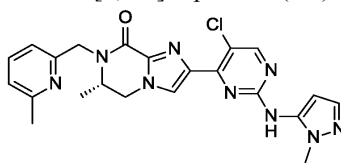
Добавляли NH₃ (7 н. в MeOH, 3 мл) к (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1Н-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 45; 98 мг, 0,19 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом с получением (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 44; 77 мг, 86%) в виде бесцветного масла. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 457.

Промежуточное соединение 45. (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1Н-имидазол-2-карбоксилат



6-(Трифторметил)пиколинальдегид (115 мг, 0,66 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 28; 250 мг, 0,60 ммоль) в DCM (10 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (254 мг, 1,20 ммоль) при 20°C и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 2 до 2,5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 45; 98 мг, 32,5%) в виде желтого масла, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 503.

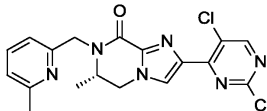
Пример 11. (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (26,4 мг, 0,03 ммоль) добавляли к (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 46; 120 мг, 0,30 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (72,2 мг, 0,74 ммоль) и Cs_2CO_3 (194 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 11; 50 мг, 36,2%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 22°C) δ 1,19 (3H, d), 2,47 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,08 (1H, d), 4,32 - 4,43 (2H, m), 4,53 (1H, dd), 5,15 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,21 (2H, dd), 7,34 (1H, d), 7,68 (1H, t), 8,21 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,72 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464$.

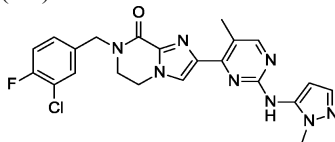
Промежуточное соединение 46. (S)-2-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Ацетат натрия (118 мг, 1,44 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 28; 200 мг, 0,48 ммоль) и 6-метилпиридинальдегиду (63,9 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (203 мг, 0,96 ммоль) и реакцию перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (25 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 46; 120 мг, 62,1%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 24°C) δ 1,33 (3H, d), 2,60 (3H, s), 4,09 (1H, d), 4,19 - 4,46 (2H, m), 4,52 (1H, d), 5,42 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,63 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,61 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$.

Пример 12. 7-(3-Хлор-4-фторбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он

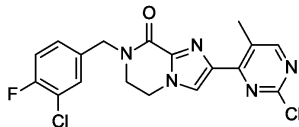


Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (63,9 мг, 0,07 ммоль) добавляли к 7-(3-хлор-4-фторбензил)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 47; 292 мг, 0,72 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (140 мг, 1,44 ммоль) и Cs_2CO_3 (585 мг, 1,80 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 7% MeOH в DCM. Содержащие продукт фракции выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,05% NH_4HCO_3) и MeCN с уменьшающейся полярно-

стью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 7-(3-хлор-4-фторбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (пример 12; 59,7 мг, 17,79%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20,1°C) δ 2,70 (3H, s), 3,72 (2H, dd), 3,81 (3H, s), 4,26-4,34 (2H, m), 4,77 (2H, s), 6,31 (1H, d), 6,98 (1H, s), 7,15 (1H, t), 7,23-7,32 (1H, m), 7,45 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,73 (1H, s), 8,30 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 467.

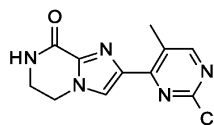
Промежуточное соединение 47. 7-(3-Хлор-4-фторбензил)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он



Добавляли NaN (68,3 мг, 1,71 ммоль) к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-ону (промежуточное соединение 48; 150 мг, 0,57 ммоль) в DMF (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Затем полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин. 4-(Бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (254 мг, 1,14 ммоль) добавляли при 25°C и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл), полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (50 мл) и высушивали под вакуумом с получением 7-(3-хлор-4-фторбензил)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 48; 292 мг, >100%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 20,1°C) δ 2,64 (3H, s), 3,74 -3,82 (2H, m), 4,35-4,43 (2H, m), 4,70 (2H, s), 7,34-7,49 (2H, m), 7,60 (1H, ddd), 8,25 (1H, s), 8,61 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 406.

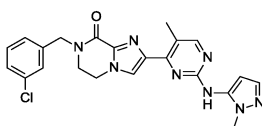
Промежуточное соединение 48 2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он



Добавляли NH₃ (7 н. в MeOH, 15 мл) к дигидрохлориду этил-1-(2-аминоэтил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 21; 1,3 г, 3,40 ммоль) при 20°C в атмосфере воздуха и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом, полученное твердое вещество суспендировали с водой (50 мл), фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 48; 0,80 г, 89%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 20,3°C) δ 2,62 (3H, s), 3,61 (2H, ddd), 4,29 - 4,37 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, t), 8,59 (1H, d). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 264.

Пример 13. 7-(3-Хлорбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он

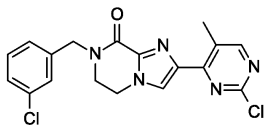


Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (62,0 мг, 0,07 ммоль) добавляли к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-ону (промежуточное соединение 49; 271 мг, 0,70 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-амину (136 мг, 1,40 ммоль) и Cs₂CO₃ (569 мг, 1,75 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 7% MeOH в DCM. Содержащие продукт фракции выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,05% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 7-(3-хлорбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (пример 13; 43,5 мг, 13,9%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20,1°C) δ 2,69 (3H, s), 3,68-3,76 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,29 (2H, dd), 4,80 (2H, s), 6,31 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,25-7,29 (1H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,73

(1H, s), 8,29 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 449.

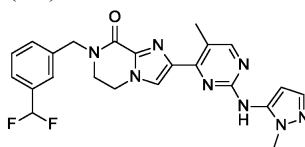
Промежуточное соединение 49. 2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Добавляли NaH (68,3 мг, 1,71 ммоль) к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 48; 150 мг, 0,57 ммоль) в DMF (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли 1-(бромметил)-3-хлорбензол (234 мг, 1,14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл), полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (50 мл) и высушивали под вакуумом с получением 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 49; 271 мг) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20,1°C) δ 2,64 (3H, s), 3,74-3,82 (2H, m), 4,36-4,44 (2H, m), 4,72 (2H, s), 7,39-7,48 (4H, m), 8,26 (1H, s), 8,61 (1H, s). масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 388.

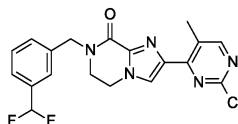
Пример 14. 7-(3-(Диформетил)бензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (61,6 мг, 0,07 ммоль) добавляли к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(диформетил)бензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 50; 280 мг, 0,69 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (135 мг, 1,39 ммоль) и Cs₂CO₃ (565 мг, 1,73 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 7% MeOH в DCM. Содержащее соединение фракции выпаривали до сухого состояния с получением продукта с примесями. Данный продукт с примесями дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,05% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 7-(3-(диформетил)бензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 14; 14; 69,6 мг, 21,6%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20,2°C) δ 2,70 (3H, s), 3,68-3,76 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,24-4,32 (2H, m), 4,88 (2H, s), 6,31 (1H, d), 6,66 (1H, t), 6,98 (1H, s), 7,43-7,56 (5H, m), 7,73 (1H, s), 8,30 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 465.

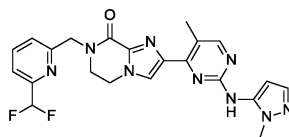
Промежуточное соединение 50. 2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(диформетил)бензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Добавляли NaH (68,3 мг, 1,71 ммоль) к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (150 мг, 0,57 ммоль) в DMF (5 мл) при 25°C в атмосфере азота и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли 1-(бромметил)-3-(диформетил)бензол (251 мг, 1,14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (50 мл) и высушивали под вакуумом с получением 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(диформетил)бензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 50; 280 мг) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 19,9°C) δ 2,64 (3H, s), 3,74-3,82 (2H, m), 4,36-4,44 (2H, m), 4,79 (2H, s), 7,06 (1H, td), 7,49-7,56 (4H, m), 8,26 (1H, s), 8,61 (1H, s).

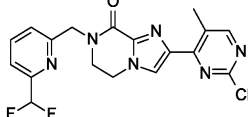
Пример 15. 7-((6-(Диформетил)пиримидин-2-ил)метил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (22,95 мг, 0,03 ммоль) добавляли к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 51; 205 мг, 0,51 ммоль), 1-метил-1H-пиазол-5-амину (123 мг, 1,27 ммоль) и Cs_2CO_3 (330 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при 25°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Содержащие соединение фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (пример 15; 122 мг, 51,8%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 2,50 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,87-3,95 (2H, m), 4,42-4,50 (2H, m), 4,87 (2H, s), 6,30 (1H, d), 6,95 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,61 (2H, t), 7,94 (1H, s), 8,00 (1H, t), 8,32 (1H, s), 9,24 (1H, s). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466$.

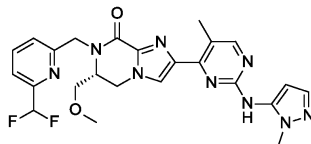
Промежуточное соединение 51. 2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



6-(Диформетил)пиколиналидегид (промежуточное соединение 39; 123 мг, 0,78 ммоль) добавляли к дигидрохлориду этил-1-(2-аминоэтил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 21; 200 мг, 0,52 ммоль), DIPEA (0,274 мл, 1,57 ммоль) и AcOH (0,090 мл, 1,57 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч добавляли триэтоксисборгидрид натрия (332 мг, 1,57 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×75 мл), объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (промежуточное соединение 51; 205 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ 2,74 (3H, d), 3,95-4,04 (2H, m), 4,27-4,39 (2H, m), 4,94 (2H, s), 6,43-6,73 (1H, m), 7,57 (2H, d), 7,84 (1H, t), 7,96 (1H, s), 8,42 (1H, s). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405$.

Пример 16. (R)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он

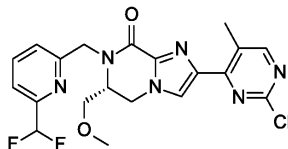


Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (30,3 мг, 0,03 ммоль) добавляли к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 52; 150 мг, 0,33 ммоль), 1-метил-1H-пиазол-5-амину (81 мг, 0,84 ммоль) и Cs_2CO_3 (218 мг, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при 25°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-7-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-ди-

гидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 16; 27 мг, 15,9%) в виде белого твердого вещества.

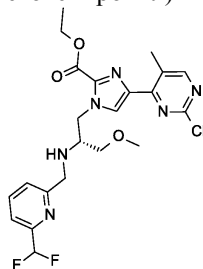
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 25°C) δ 2,50 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,34-3,42 (1H, m), 3,52 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 4,15 (1H, s), 4,59 (3H, d), 5,24 (1H, d), 6,28-6,33 (1H, m), 6,97 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,59-7,66 (2H, m), 7,95-8,04 (2H, m), 8,32 (1H, s), 9,21 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510$.

Промежуточное соединение 52. (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



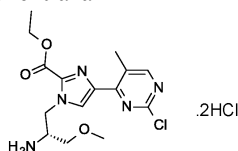
Раствор (R)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-3-метоксипропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 53; 360 мг, 0,73 ммоль) в NH₃ в MeOH (20 мл, 140,00 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 52; 300 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449$.

Промежуточное соединение 53. (R)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-3-метоксипропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



6-(Дифторметил)пиколинальдегид (442 мг, 2,81 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (R)-этил-1-(2-амино-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 54; 400 мг, 0,94 ммоль) в DCM (20 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 40°C в течение 3 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (596 мг, 2,81 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)-3-метоксипропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 53; 360 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495$.

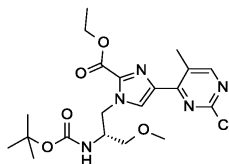
Промежуточное соединение 54. Дигидрохлорид (R)-этил-1-(2-амино-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата



Раствор (R)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 55; 1 г, 2,20 ммоль) в 1,4-диоксане/HCl (20 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью EtOAc (20 мл) и высушивали под вакуумом с получением (R)-этил-1-(2-амино-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 54; 0,80 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 22°C) δ 1,36 (3H, t), 2,64 (3H, s), 3,48-3,66 (5H, m), 3,85 (1H, s), 4,39 (2H, q), 4,64-4,79 (2H, m), 8,36 (2H, s), 8,41 (1H, s), 8,62-8,67 (1H, m). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354$.

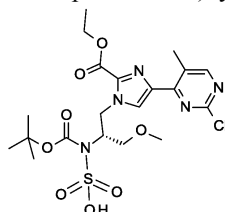
Промежуточное соединение 55. (R)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли 1 М HCl (20 мл, 20,00 ммоль) к (R)-(трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)-3-метоксипропан-2-ил)сульфаминовой кислоте (промежуточное соединение 56; 5 г, 9,36 ммоль) в EtOH (20 мл) при 25°C в атмосфере воздуха и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 55; 1,0 г, 23,53%) в виде желтого твердого вещества.

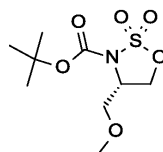
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 22°C) δ 1,32 (9H, s), 1,47 (3H, t), 2,71 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,51 (2H, qd), 4,24 (1H, d), 4,41-4,57 (3H, m), 4,73 (1H, dd), 5,11 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,41 (1H, s).

Промежуточное соединение 56. (R)-(трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)-3-метоксипропан-2-ил)сульфаминовая кислота



(S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид (промежуточное соединение 57; 3,26 г, 12,19 ммоль) по частям добавляли к этил-4-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 23; 2,5 г, 9,37 ммоль), K₂CO₃ (3,89 г, 28,12 ммоль) и 18-краун-6 (0,496 г, 1,87 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) при 100°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью DCM и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта, (R)-(трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)-3-метоксипропан-2-ил)сульфаминовой кислоты (5,00 г, 100%) в виде желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 534.

Промежуточное соединение 57. (S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид



К раствору (4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2-оксида (промежуточное соединение 58; 3,34 г, 13,29 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C в атмосфере азота последовательно добавляли метаперйодат натрия (3,13 г, 14,62 ммоль), хлорид рутения(III) (0,276 г, 1,33 ммоль) и воду (30,0 мл), а затем перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и фильтровали с удалением нерастворимых неорганических солей. Полученный раствор экстрагировали эфиром (2×100 мл), промывали солевым раствором (2×100 мл) и высушивали над MgSO₄ с получением (S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диооксида (промежуточное соединение 57; 2,86 г, 80%) в виде масла.

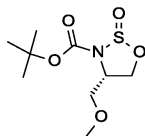
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 27°C) 1,56 (9H, s), 3,41 (3H, s), 3,59 (1H, t), 3,66 (1H, ddd), 4,38 (1H, dddd), 4,52-4,67 (2H, m). масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 268.

Альтернативное получение промежуточного соединения 57

Раствор метаперйодата натрия (95 г, 444,49 ммоль) и хлорида рутения (0,349 г, 1,33 ммоль) в воде (800 мл) добавляли к раствору трет-бутил-(4S)-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2-оксида (промежуточное соединение 58; 111,7 г, 444,49 ммоль) в ацетонитриле (800 мл) при 10°C. Было показано, что реакция была завершена с помощью ¹H ЯМР сразу после добавления. Реакционную смесь разбавляли с помощью MTBE (1000 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (2×500 мл) и концентрировали с получением (S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диооксида (промежуточное соединение 57; 115 г, 95%) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 1,54 (s, 9H), 3,40 (s, 3H), 3,61 (d, 2H), 4,46 (qd, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 58. (4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2-оксид



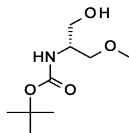
Имидазол (1,629 г, 23,92 ммоль) добавляли одной порцией к тионилхлориду (1,75 мл, 23,92 ммоль) и триэтиламину (3,33 мл, 23,92 ммоль) в DCM (100 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. По каплям добавляли раствор (R)-трет-бутил-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)карбамата (промежуточное соединение 59; 4,91 г, 23,92 ммоль) в DCM (26,7 мл) в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 3 ч, а затем обеспечивали его нагревание до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл), а затем ее экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Органические вещества объединяли и промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над MgSO_4 и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 10% Et_2O в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2-оксида (промежуточное соединение 58; 3,34 г, 55,6%) в виде бесцветного масла и в виде смеси 2:1 диастереомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27°C) 1,55-1,58 (9H, d), 3,31 (0,5H, t), 3,41 (3H, s), 3,52-3,63 (1H, m), 3,90 (0,5H, dd), 4,17-4,4 (1H, m), 4,64-4,92 (1H, m), 4,94-5,07 (1H, m). масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 252.

Альтернативное получение промежуточного соединения 58

К раствору 1H-имидазола (672 г, 9,76 моль) в дихлорметане (5 л) добавляли триэтиламин (568 г, 5,61 моль) и полученный раствор охлаждали до -60°C . К смеси по каплям добавляли тионилхлорид (377 г, 3,17 моль) с поддержанием температуры ниже -50°C (2 ч.). Затем по каплям добавляли (R)-трет-бутил-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение 59; 500 г, 2,44 моль), растворенный в дихлорметане (5 л), на протяжении 4-5 ч с поддержанием температуры ниже -55°C во время добавления. После того как все исходные вещества добавили реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в воду (~3 л), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (1 л). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 и смесь фильтровали через пробку из диоксида кремния (2 кг) с элюированием дихлорметаном и концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Данное масло помещали под высокий вакуум при перемешивании с удалением остаточного дихлорметана с получением (4S)-трет-бутил-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2-оксида (промежуточное соединение 58; 489 г, 80%) в виде масла и в виде смеси 36:64 диастереомеров.

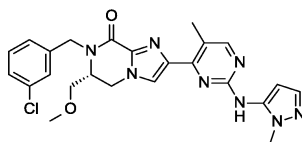
Промежуточное соединение 59. (R)-трет-бутил-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)карбамат



Изобутилхлорформиат (0,599 мл, 4,56 ммоль) добавляли по каплям к (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропановой кислоте (1 г, 4,56 ммоль) и N-метилморфолину (0,501 мл, 4,56 ммоль) в THF (6 мл) и охлаждали до 0°C в течение периода, составляющего 15 мин, в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение дополнительных 15 мин. К реакционной смеси при 0°C медленно добавляли борогидрид натрия (0,500 г, 13,23 ммоль), растворенный в воде (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин перед разбавлением с помощью EtOAc (50 мл) и нейтрализацией водным раствором HCl (2 М). Добавляли воду (50 мл) и органический слой отделяли, промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над MgSO_4 . Выпаривание растворителя обеспечивало получение неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-трет-бутил-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)карбамата (промежуточное соединение 59; 0,510 г, 54,5%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27°C) 1,45 (9H, s), 3,36 (3H, s), 3,5-3,62 (2H, m), 3,64-3,73 (1H, m), 3,74-3,84 (2H, m), 5,16 (1H, s). масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 228.

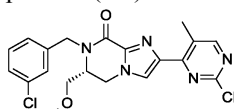
Пример 17. (R)-7-(3-хлорбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (30,8 мг, 0,03 ммоль) добавляли к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 60; 150 мг, 0,35 ммоль), 1-метил-1H-пирозол-5-амину (84 мг, 0,87 ммоль) и Cs_2CO_3 (226 мг, 0,69 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Содержащие продукт фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-7-(3-хлорбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пирозол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она (пример 17; 34,0 мг, 19,9%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 24°C) δ 2,51 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,29 (1H, s), 3,40 (1H, dd), 3,70 (3H, s), 4,04 (1H, s), 4,39-4,57 (3H, m), 5,09 (1H, d), 6,30 (1H, d), 7,31-7,50 (5H, m), 7,94 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,21 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493$.

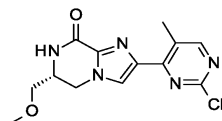
Промежуточное соединение 60. (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-он



1-(Бромметил)-3-хлорбензол (187 мг, 0,91 ммоль) добавляли к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 61; 140 мг, 0,45 ммоль) и NaH (54,6 мг, 1,36 ммоль) в DMF (5 мл) при 25°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она (промежуточное соединение 60; 150 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C) δ 2,81 (3H, s), 3,30 (4H, s), 3,41 (1H, s), 3,84 (1H, s), 4,17-4,28 (2H, m), 4,43 (1H, d), 5,44 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,40 (2H, s), 7,97 (1H, s), 8,04 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432$.

Промежуточное соединение 61. (R)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-он



Раствор дигидрохлорида (R)-этил-1-(2-амино-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 54; 400 мг, 0,94 ммоль) в NH_3 в MeOH (15 мл, 105,00 ммоль) перемешивали при 25°C в течение ночи. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она (промежуточное соединение 61; 280 мг, 97%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 23°C) δ 2,78 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,49-3,58 (2H, m), 4,16-4,33 (2H, m), 4,37 (1H, dd), 6,56 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,45 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308$.

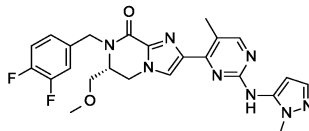
Альтернативное получение промежуточного соединения 61

Раствор трет-бутил-(S)-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилата-2,2-диоксида (промежуточное соединение 57; 105 г, 383,60 ммоль) в ацетоне (500 мл) добавляли к перемешанной суспензии этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 23; 93 г, 348,73 ммоль) и K_2CO_3 (57,8 г, 418,47 ммоль) в смеси ацетона (500 мл) и 1,4-диоксана (500 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до 500 мл. К концентрированному раствору добавляли

HCl в изопропиловом спирте (5-6 н., 500 мл, 2500 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Затем к смеси добавляли Et₃N (486 мл, 3487,26 ммоль) и ее перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (1500 мл) и полученное твердое вещество фильтровали. Твердый осадок на фильтре промывали водой (400 мл) и смесью 1: 1 ацетон/вода (200 мл×2) с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (82 г, 76%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 2,62 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,39 (dd, 2H), 3,99 (s, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,59 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 308.

Пример 18. (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (0,784 г, 0,86 ммоль) добавляли к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 62; 7,5 г, 17,29 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (4,20 г, 43,22 ммоль) и Cs₂CO₃ (11,27 г, 34,58 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Содержащие продукт фракции выпаривали до сухого состояния с получением остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на фазе C18, градиент элюирования от 5 до 50% MeCN в воде (0,1% NH₄HCO₃). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 18; 5,50 г, 64,3%) в виде твердого вещества. С помощью XRPD определили, что (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он является аморфным.

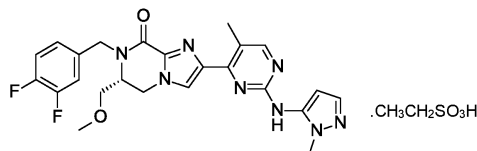
Альтернативное получение примера 18

К смеси (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 62; 104,7 г, 225,64 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амин (33,5 г, 338,47 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (1200 мл) и Cs₂CO₃ (147 г, 451,29 ммоль) в воде (120 мл) добавляли 2'-(дициклогексилфосфанил)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин (7,10 г, 18,05 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (8,27 г, 9,03 ммоль) при 25°C в атмосфере азота.

Полученную смесь дегазировали 3 раза в атмосфере азота, а затем перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и слои разделяли. Органический слой последовательно промывали водой (500 мл), водной лимонной кислотой (1 н., 600 мл) и водой (200 мл). К органическому слою добавляли Silicycle (Si-SH, 150 г) при 40°C и перемешивали в течение 20 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии SFC с применением колонки Kromasil DIOL, градиент элюирования 25% EtOH/NH₃ 100/0,5 в CO₂, 140 бар. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 18; 72,6 г, 65%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 2,51 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,30 (1H, dd), 3,39 (1H, dd), 3,69 (3H, s), 4,03 (1H, dtd), 4,38 (1H, d), 4,44 (1H, dd), 4,51 (1H, dd), 5,08 (1H, d), 6,30 (1H, d), 7,22-7,28 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,41 (1H, dt), 7,47 (1H, ddd), 7,93 (1H, s), 8,31 (1H, s), 9,21 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 495.

Пример 18а. Получение аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она и этансульфоновой кислоты формы 1



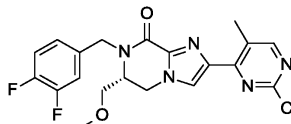
К горячему раствору (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 18; 114 г, 200,56 ммоль) в MeCN (500 мл) при 55°C добавляли раствор этансульфоновой кислоты (17,02 мл, 210,59 ммоль) в ацетонитриле (100 мл). Реакционную смесь медленно охлаждали до 5°C в течение 24 ч, полученное твердое вещество фильтровали и промывали холодным MeCN (200 мл) с получением аддукта с этансульфоновой кислотой с формой 1 (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она формы 1

(пример 18a; 119 г, 98%) в виде твердого вещества. С помощью ^1H ЯМР определили, что аддукт характеризуется 1:1 молярным соотношением этансульфоновая кислота: (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-он.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 24°C) δ 1,08 (3H, t), 2,44-2,49 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,32 (1H, dd), 3,41 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 3,97-4,12 (1H, m), 4,32-4,62 (3H, m), 5,08 (1H, d), 6,48 (1H, d), 7,17-7,30 (1H, m), 7,34-7,52 (2H, m), 7,55 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,39 (1H, s), 9,67 (1H, s).

С помощью XRPD определили, что аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-она и этансульфоновой кислоты формы 1 является кристаллическим (фиг. 1) и характеризуется температурой плавления 203,8°C (начало) (фиг. 2).

Промежуточное соединение 62. (R)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-он



4-(Бромметил)-1,2-дифторбензол (6,05 г, 29,25 ммоль) добавляли к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 61; 6 г, 19,50 ммоль) и NaH (2 г, 50, ммоль) в DMF (80 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (400 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл), органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-она (промежуточное соединение 62; 8,00 г, 95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

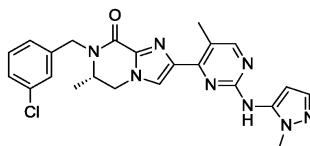
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,76 (3H, s), 3,25-3,35 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,35-3,42 (1H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 4,18-4,26 (2H, m), 4,42 (1H, d), 5,34 (1H, d), 7,08-7,30 (3H, m), 7,95 (1H, s), 8,43 (1H, s). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434$.

Альтернативное получение промежуточного соединения 62

Добавляли Cs_2CO_3 (115 г, 354,44 ммоль) к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 61: 79,5 г, 253,17 ммоль) в MeCN (800 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до 40°C и отгоняли MeCN (100 мл). 4-(Бромметил)-1,2-дифторбензол (64,2 г, 303,80 ммоль) добавляли при 60°C и перемешивали при 60-70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали до 500 мл и разбавляли с помощью EtOAc (1000 мл) и воды (500 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (2×500 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток перемешивали в смеси MTBE (120 мл) и гептана (480 мл) при 40°C, полученное твердое вещество фильтровали и промывали гептаном (250 мл) с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-она (100 г, 91%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 24°C) δ 2,37 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,11-3,19 (1H, m), 3,28 (1H, dd), 3,92 (1H, m), 4,27 (1H, d), 4,35 (2H, d), 4,95 (1H, d), 7,06 - 7,22 (1H, m), 7,22-7,48 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,47 (s, 1H). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434$.

Пример 19. (S)-7-(3-Хлорбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-он

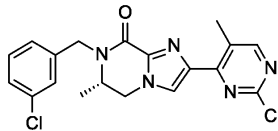


Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (33,1 мг, 0,04 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 63; 150 мг, 0,37 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (91 мг, 0,93 ммоль) и Cs_2CO_3 (243 мг, 0,75 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (со-

держащей 0,03% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 19; 71,0 мг, 41,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 24°C) δ 1,14 (3H, d), 2,53 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,00 (1H, s), 4,30-4,48 (3H, m), 5,07 (1H, d), 6,30 (1H, d), 7,31-7,45 (4H, m), 7,48 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,33 (1H, s), 9,22 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 463.

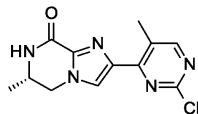
Промежуточное соединение 63. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



1-(Бромметил)-3-хлорбензол (1332 мг, 6,48 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 64; 300 мг, 1,08 ммоль) и NaN (259 мг, 6,48 ммоль) в DMF (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (25 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл), органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 10 до 60% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 63; 300 мг, 69,0%) в виде белого твердого вещества.

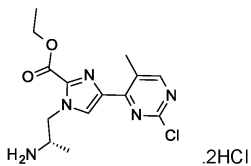
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 22°C) δ 1,24-1,34 (3H, m), 2,81 (3H, s), 3,84-3,92 (1H, m), 4,03-4,19 (2H, m), 4,37 (1H, dd), 5,45 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,30-7,34 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,45 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 402.

Промежуточное соединение 64. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Раствор дигидрохлорида (S)-этил-1-(2-(аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 65; 2,8 г, 7,77 ммоль) в NH₃ (7 н. в MeOH, 20 мл, 140 ммоль) перемешивали при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта, (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (2,1 г, 97%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 278.

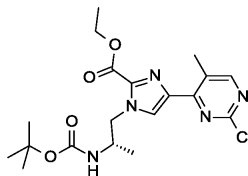
Промежуточное соединение 65. Дигидрохлорид (S)-этил-1-(2-(аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата



Раствор (S)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 66; 3,4 г, 8,02 ммоль) в 33% HCl (газ) в EtOH (20 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта, дигидрохлорида (S)-этил-1-(2-(аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 65; 2,80 г, 97%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 24°C) δ 1,28 (3H, d), 1,35 (3H, t), 2,64 (3H, s), 3,74 (1H, s), 4,39 (2H, q), 4,58-4,76 (2H, m), 8,37 (2H, s), 8,47 (1H, s), 8,61-8,67 (1H, m). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 324.

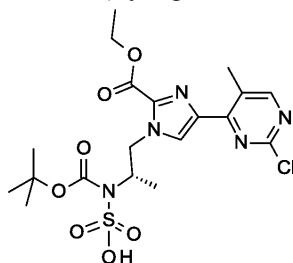
Промежуточное соединение 66. (S)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли 1 М HCl (20 мл, 20,00 ммоль) к (S)-(трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)сульфаминовой кислоте (промежуточное соединение 67; 5 г, 9,92 ммоль) в EtOH (20 мл) при 25°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 66; 3,40 г, 81%) в виде желтого твердого вещества.

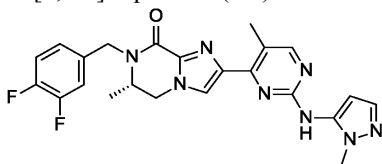
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 24°C) δ 1,27 (3H, dd), 1,35 (9 H, s), 1,48 (3H, t), 2,72 (3H, s), 4,09-4,18 (1H, m), 4,47 (3H, qd), 4,64 (2H, dd), 8,01 (1H, s), 8,42 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 424.

Промежуточное соединение 67. (S)-(трет-Бутоксикарбонил)(1-(4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)сульфаминовая кислота



(S)-трет-бутил-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксальдегид-2,2-диоксид (промежуточное соединение 12; 3,34 г, 14,06 ммоль) по частям добавляли к этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 23; 3 г, 11,25 ммоль) и K₂CO₃ (3,11 г, 22,50 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью MeCN, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта, (S)-(трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-(этоксикарбонил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)сульфаминовой кислоты (5,00 г, 88%) в виде желтого масла, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 504.

Пример 20. (S)-7-(3,4-Дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он

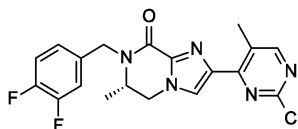


(S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он (промежуточное соединение 68; 189 мг, 0,47 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амин (91 мг, 0,94 ммоль), Cs₂CO₃ (457 мг, 1,40 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (42,4 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 4 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,01% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она (пример 20; 63,8 мг, 29,3%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 24,8°C) δ 1,14 (3H, d), 2,53 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,95-4,03 (1H, m), 4,29-4,38 (2H, m), 4,44 (1H, dd), 5,06 (1H, d), 6,30 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,37-7,53 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,33 (1H, d), 9,21 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 465.

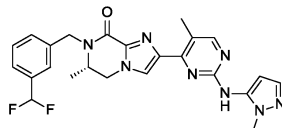
Промежуточное соединение 68. (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-

метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Добавляли NaH (108 мг, 2,70 ммоль) к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 64; 250 мг, 0,90 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (373 мг, 1,80 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (15 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (4×10 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×20 мл), солевым раствором (20 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 3% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 68; 189 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 404.

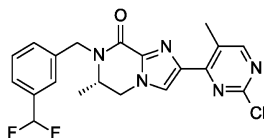
Пример 21. (S)-7-(3-(Дифторметил)бензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (12,44 мг, 0,02 ммоль) добавляли к Cs₂CO₃ (304 мг, 0,93 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (91 мг, 0,93 ммоль) и (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 69; 130 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 21; 85 мг, 57,1%) в виде белого твердого вещества.

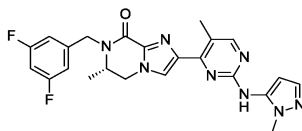
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) δ 1,12 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,90-4,10 (1H, m), 4,36-4,44 (3H, m), 5,14 (1H, d), 6,29 (1H, d), 7,04 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,50-7,59 (4H, m), 7,93 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,21 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 479.

Промежуточное соединение 69. (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



1-(Бромметил)-3-(дифторметил)бензол (207 мг, 0,94 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 64; 130 мг, 0,47 ммоль) и NaH (56,2 мг, 1,40 ммоль) в DMF (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (130 мг, 66,5%) в виде бледно-желтого масла. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 418.

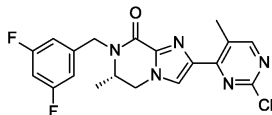
Пример 22. (S)-7-(3,5-Дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения Brettphos (12,88 мг, 0,02 ммоль) добавляли к 1-метил-1Н-пиразол-5-амину (94 мг, 0,97 ммоль), (S)-2-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-7-(3,5-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-ону (промежуточное соединение 70; 130 мг, 0,32 ммоль) и Cs_2CO_3 (315 мг, 0,97 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 7% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением остатка. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3,5-дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пириимидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (пример 22; 60 мг, 40,1%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) δ 1,15 (3H, d), 2,60 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,90-4,10 (1H, m), 4,32-4,38 (2H, m), 4,46-4,52 (1H, dd), 5,08 (1H, d), 6,29 (1H, d), 7,12-7,18 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,21 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$.

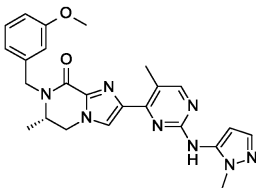
Промежуточное соединение 70. (S)-2-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-7-(3,5-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он



1-(Бромметил)-3,5-дифторбензол (194 мг, 0,94 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-ону (промежуточное соединение 64; 130 мг, 0,47 ммоль) и NaH (37,4 мг, 0,94 ммоль) в DMF (3 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл), органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-7-(3,5-дифторбензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 70; 130 мг, 68,8%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 1,15 (3H, d), 2,64 (3H, s), 4,02 (1H, s), 4,26-4,42 (2H, m), 4,47-4,57 (1H, m), 5,09 (1H, d), 7,15 (3H, d), 8,27 (1H, s), 8,61 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404$.

Пример 23. (S)-7-(3-Метоксибензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пириимидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он

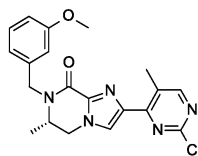


(S)-2-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он (промежуточное соединение 71; 193 мг, 0,49 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-амин (94 мг, 0,97 ммоль), Cs_2CO_3 (474 мг, 1,46 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (44,0 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 120°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 5% MeOH в DCM, содержащие соединение фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,01% NH_4HCO_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пириимидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (пример 23; 81 мг, 36,2%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 22,4°C) δ 1,12 (3H, d), 2,53 (3H, d), 3,70 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,90-3,99 (1H,

m), 4,25-4,44 (3H, m), 5,09 (1H, d), 6,31 (1H, d), 6,87 (1H, ddd), 6,92-7,00 (2H, m), 7,29 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,33 (1H, d), 9,22 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 459.

Промежуточное соединение 71. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



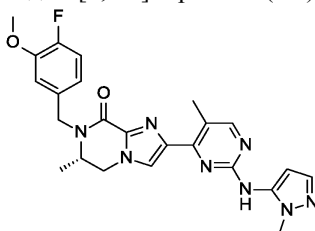
Партия 1.

Добавляли NaN (8,64 мг, 0,22 ммоль) к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 64; 20 мг, 0,07 ммоль) в DMF (1 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 1-(бромметил)-3-метоксибензол (29,0 мг, 0,14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч.

Партия 2. Добавляли NaN (56,2 мг, 1,40 ммоль) к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (130 мг, 0,47 ммоль) в DMF (3 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 1-(бромметил)-3-метоксибензол (188 мг, 0,94 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. 2 партии вещества объединяли и применяли следующую процедуру к объединенным партиям. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (2×15 мл), соевым раствором (15 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 71; 193 мг, 89%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 23,0°C) δ 1,29 (3H, d), 2,81 (3H, s), 3,80-3,93 (4H, m), 3,98-4,13 (1H, m), 4,34 (1H, dd), 5,32 (1H, s), 5,50 (1H, d), 6,84-6,99 (3H, m), 7,31 (1H, d), 7,97 (1H, s), 8,45 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 398.

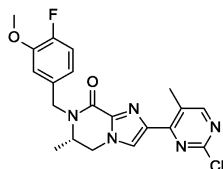
Пример 24. (S)-7-(4-Фтор-3-метоксибензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



(S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(4-фтор-3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он (промежуточное соединение 72; 205 мг, 0,49 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амин (96 мг, 0,99 ммоль), Cs₂CO₃ (482 мг, 1,48 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (44,7 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 120°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,01% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(4-фтор-3-метоксибензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 24; 59,0 мг, 25,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 22,3°C) δ 1,13 (3H, d), 2,53 (3H, d), 3,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,95 (1H, dd), 4,23-4,44 (3H, m), 5,10 (1H, d), 6,31 (1H, d), 6,96 (1H, ddd), 7,14-7,24 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,33 (1H, d), 9,22 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 477.

Промежуточное соединение 72. (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(4-фтор-3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



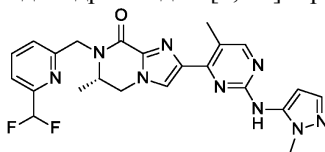
Партия 1.

Добавляли NaH (56,2 мг, 1,40 ммоль) к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (130 мг, 0,47 ммоль) в DMF (3 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 4-(бромметил)-1-фтор-2-метоксибензол (205 мг, 0,94 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч.

Партия 2.

Добавляли NaH (8,64 мг, 0,22 ммоль) к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (20 мг, 0,07 ммоль) в DMF (1 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 4-(бромметил)-1-фтор-2-метоксибензол (31,6 мг, 0,14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. 2 партии вещества объединяли и применяли следующую процедуру к объединенным партиям. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (2×15 мл), соевым раствором (15 мл) и органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(4-фтор-3-метоксибензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (205 мг, 91%) в виде желтого масла, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 416.

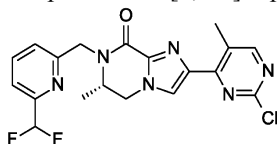
Пример 25. (S)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (0,541 г, 0,60 ммоль) добавляли к Cs₂CO₃ (11,67 г, 35,81 ммоль), 1-метил-1H-пиазол-5-амину (3,48 г, 35,81 ммоль) и (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 73; 5 г, 11,94 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на фазе C18, градиент элюирования от 5 до 40% MeCN в воде (содержащей 0,1% NH₄CO₃). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (пример 25; 3,50 г, 61,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) δ 1,19 (3H, d), 2,45 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,03-4,17 (1H, m), 4,33-4,41 (1H, dd), 4,45-4,520 (2H, m), 5,22 (1H, d), 6,30 (1H, d), 6,97 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,60-7,69 (2H, m), 7,96 (1H, s), 7,97-8,02 (1H, t), 8,33 (1H, s), 9,23 (1H, s); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 480.

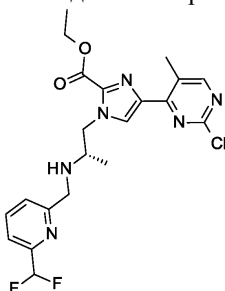
Промежуточное соединение 73. (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



Ацетат натрия (2,047 г, 24,95 ммоль) добавляли к (S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 74; 5,8 г, 12,48 ммоль) в этаноле (абсолютный, 99,5%, 100 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пи-

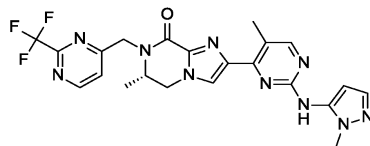
разин-8(5H)-она (промежуточное соединение 73; 5,00 г, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 419.

Промежуточное соединение 74. (S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(дифторметил)пиримидин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Триацетоксиборогидрид натрия (9,62 г, 45,37 ммоль) добавляли к DIPEA (7,92 мл, 45,37 ммоль), дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 65; 6 г, 15,12 ммоль), 6-(дифторметил)пиколиналдегиду (3 г, 19,09 ммоль) и уксусной кислоте (2,60 мл, 45,37 ммоль) в DCM (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (300 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×150 мл). Органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(дифторметил)пиримидин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 74; 5,8 г, 82%) в виде бледно-желтого масла. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 465.

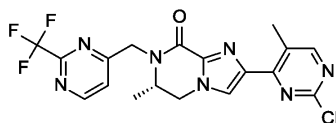
Пример 26. (S)-6-Метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он



(S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он (промежуточное соединение 75; 60 мг, 0,14 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амин (39,9 мг, 0,41 ммоль), Cs₂CO₃ (134 мг, 0,41 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (12,42 мг, 0,01 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 120°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,01% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она (пример 26; 21 мг, 30,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25,5°C) δ 1,44 (3H, d), 2,74 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,21 (1H, dd), 4,30 (1H, t), 4,42 (1H, d), 4,63 (1H, dd), 5,48 (1H, d), 6,38 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,68 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,90 (1H, d). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 499.

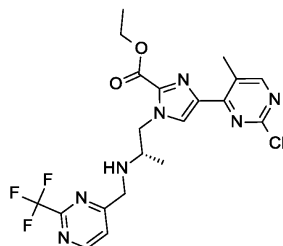
Промежуточное соединение 75. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-он



Добавляли NH₃ (7 н. в MeOH, 10 мл) к (S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 76; 100 мг, 0,21 ммоль) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-

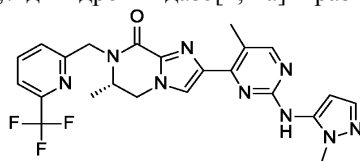
метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 75; 60 мг, 66,3%) в виде бесцветного масла, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 438.

Промежуточное соединение 76. (S)-Этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксальдегид



2-(Трифторметил)пиримидин-4-карбальдегид (147 мг, 0,83 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 65; 250 мг, 0,69 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (441 мг, 2,08 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (5×10 мл). Органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 2 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 76; 110 мг, 32,8%) в виде бесцветного масла, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 484.

Пример 27. (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он

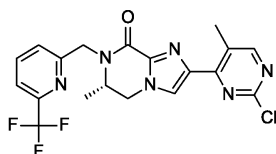


Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (11,90 мг, 0,01 ммоль) добавляли к 1-метил-1H-пиразол-5-амину (87 мг, 0,89 ммоль), Cs₂CO₃ (291 мг, 0,89 ммоль) и (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 77; 130 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM, содержащие продукт фракции выпаривали с получением твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов.

Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 27; 100 мг, 67,5%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) δ 1,20 (3H, d), 2,56 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,05-4,18 (1H, m), 4,37-4,41 (1H, m), 4,51-4,60 (2H, m), 5,212 (1H, d), 6,30 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,76-7,83 (2H, m), 7,96 (1H, s), 8,06-8,11 (1H, m), 8,32 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 498.

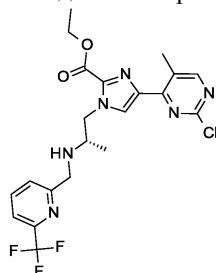
Промежуточное соединение 77. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



(S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 78; 140 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору NH₃ (7 н. в MeOH) (10 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Это обеспечивало получение (S)-2-(2-хлор-5-

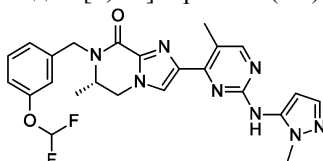
метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 77; 110 мг, 87%) в виде белого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 437.

Промежуточное соединение 78. (S)-Этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



6-(Трифторметил)пиколинальдегид (110 мг, 0,63 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 64; 250 мг, 0,63 ммоль) в DCM (15 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли триацетоксиборогидрид натрия (267 мг, 1,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 78; 140 мг, 46%) в виде бледно-желтого масла, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 483.

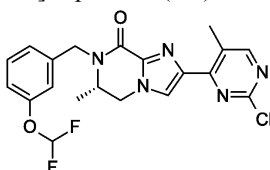
Пример 28. (S)-7-(3-(дифторметокси)бензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (11,99 мг, 0,01 ммоль) добавляли к 1-метил-1H-пиразол-5-амину (87 мг, 0,90 ммоль), (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(дифторметокси)бензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 79, 130 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 7% MeOH в DCM, содержащие соединения фракции выпаривали с получением твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,1) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-(3-(дифторметокси)бензил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 28; 80 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) δ 1,11(3H, d), 2,60(3H, s), 3,70(3H, s), 3,90-4,10(1H, m), 4,31-4,45(3H, m), 5,10(1H, d), 6,29(1H, d), 7,00-7,50(4H, m), 7,92(1H, s), 7,83(1H, s), 8,21(1H, s), 8,32(1H, s), 9,21(1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 495.

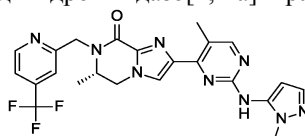
Промежуточное соединение 79. (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(дифторметокси)бензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



3-(Дифторметокси)бензальдегид (108 мг, 0,63 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 64; 250 мг, 0,63 ммоль) в DCM (15 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (267 мг, 1,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали

ли в течение дополнительного 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением белого твердого вещества. Затем данное твердое вещество обрабатывали с помощью NH_3 (7 н. в MeOH, 15,00 мл) и нагревали в течение 5 ч при 50°C . Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(дифторметокси)бензил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (130 мг, 47,5%) в виде светло-желтого масла, масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434$.

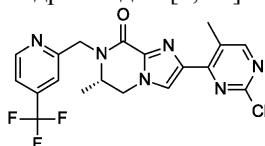
Пример 29. (S)-6-Метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (31,1 мг, 0,03 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 80; 300 мг, 0,69 ммоль), 1-метил-1H-пиазол-5-амину (167 мг, 1,72 ммоль) и Cs_2CO_3 (448 мг, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Содержащее соединение фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (пример 28; 141 мг, 41,3%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 1,21 (3H, d), 2,52 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,13 (1H, dd), 4,37 (1H, dd), 4,52 (1H, dd), 4,58 (1H, d), 5,26 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,84 (1H, d), 9,24 (1H, s). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498$.

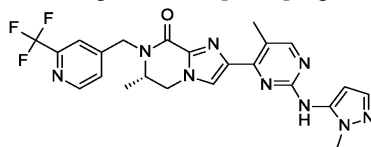
Промежуточное соединение 80. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



4-(Трифторметил)пиколинальдегид (136 мг, 0,78 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 64; 280 мг, 0,71 ммоль), DIPEA (0,37 мл, 2,12 ммоль) и AcOH (0,121 мл, 2,12 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (449 мг, 2,12 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем нагревали при 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×75 мл). Объединенный органический шар высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (промежуточное соединение 80; 300 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ 1,60 (3H, s), 2,79 (3H, s), 4,07-4,20 (1H, m), 4,26 (1H, s), 4,36-4,45 (1H, m), 4,50 (1H, dd), 5,54 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,72 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,75 (1H, d).

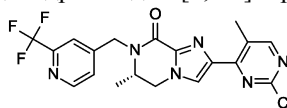
Пример 30. (S)-6-Метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (31,1 мг, 0,03 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 81; 300 мг, 0,69 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (167 мг, 1,72 ммоль) и Cs₂CO₃ (448 мг, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Содержащее соединение фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 30; 200 мг, 58,5%) в виде белого твердого вещества.

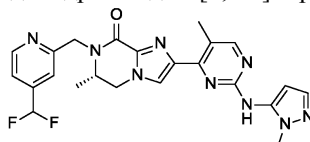
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) δ 1,18 (3H, d), 2,61 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,00-4,13 (1H, m), 4,30-4,40 (1H, d), 4,45-4,60 (2H, m), 5,18 (1H, d), 6,30 (1H, s), 6,20 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,73 (1H, d), 9,23 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 498.

Промежуточное соединение 81. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



2-(Трифторметил)изоникотинальдегид (170 мг, 0,97 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 64; 350 мг, 0,88 ммоль), DIPEA (0,462 мл, 2,65 ммоль) и AcOH (0,152 мл, 2,65 ммоль) в DCM (15 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (561 мг, 2,65 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×75 мл). Органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (320 мг, 83%) в виде желтого масла. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 437.

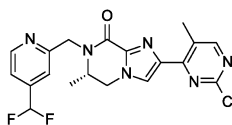
Пример 31. (S)-7-((4-(Дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (51,9 мг, 0,06 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 82; 240 мг, 0,57 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (111 мг, 1,15 ммоль) и Cs₂CO₃ (373 мг, 1,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 4 до 6% MeOH в DCM. Содержащее продукт фракции выпаривали до сухого состояния с получением твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,05% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-7-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 31; 92 мг, 33,5%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20,2°C) δ 1,36 (3H, d), 2,69 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,09 (1H, dd), 4,22 (1H, tt), 4,37-4,49 (2H, m), 5,50 (1H, d), 6,31 (1H, d), 6,64 (1H, t), 7,01 (1H, s), 7,36-7,43 (1H, m), 7,50 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,69 (1H, d). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 480.

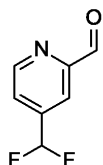
Промежуточное соединение 82. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



4-(Диформетил)пиколинальдегид (промежуточное соединение 83; 154 мг, 0,98 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 64; 300 мг, 0,76 ммоль), DIPEA (0,396 мл, 2,27 ммоль) и AcOH (0,130 мл, 2,27 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 25°C в течение 0,5 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (481 мг, 2,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и нагревали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×75 мл). Органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((4-(диформетил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-она (промежуточное соединение 82; 240 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества.

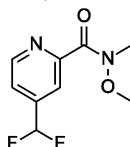
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 20,5°C) δ 1,37 (3H, d), 2,79 (3H, d), 4,10 (1H, dd), 4,25 (1H, tdd), 4,35-4,53 (2H, m), 5,50 (1H, d), 6,64 (1H, t), 7,33-7,47 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,69 (1H, dd). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419$.

Промежуточное соединение 83. 4-(Диформетил)пиколинальдегид



Добавляли LiAlH_4 (0,274 г, 7,22 ммоль) к 4-(диформетил)-N-метокси-N-метилпиколинамиду (промежуточное соединение 84; 1,2 г, 5,55 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до -78°C, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Добавляли EtOAc (1 мл), затем реакционную смесь гасили водой (0,3 мл) при -78°C. Добавляли 15% водный раствор NaOH (1,5 мл), затем воду (0,3 мл) и полученные твердые вещества удаляли путем фильтрации. Фильтрат высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 4-(диформетил)пиколинальдегида (промежуточное соединение 83; 1,09 г) в виде зеленого масла. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158$.

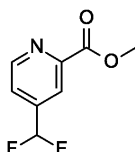
Промежуточное соединение 84. 4-(Диформетил)-N-метокси-N-метилпиколинамид



Триметиалюминий (2M в н-гексане, 40,1 мл, 80,15 ммоль) добавляли к гидрохлориду N,O-диметилгидроксиламина (6,25 г, 64,12 ммоль) в DCM (80 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 20 мин, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин. К реакционной смеси при 0°C добавляли метил-4-(диформетил)пиколинат (промежуточное соединение 85; 3,0 г, 16,03 ммоль) в DCM (20 мл) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 M NaOH (50 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 30 до 40% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 4-(диформетил)-N-метокси-N-метилпиколинамида (промежуточное соединение 84; 2,47 г, 71,3%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD, 20,3°C) δ 3,42 (3H, s), 3,73 (3H, s), 6,94 (1H, t), 7,65-7,72 (1H, m), 8,75-8,82 (1H, m). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217$.

Промежуточное соединение 85. Метил-4-(диформетил)пиколинат

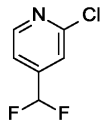


2-Хлор-4-(диформетил)пиридин (промежуточное соединение 86; 6,9 г, 42,19 ммоль), ацетат калия (8,28 г, 84,38 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,543 г, 2,11 ммоль) в MeOH (150 мл) перемешивали в атмосфере CO

при 10 атм при 70°C в течение 24 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 20 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-4-(дифторметил)пиколината (промежуточное соединение 85; 6,30 г, 80%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD, 20,1°C) δ 4,03 (3H, s), 6,98 (1H, t), 7,79-7,86 (1H, m), 8,30 (1H, dd), 8,86 (1H, dd). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=188.

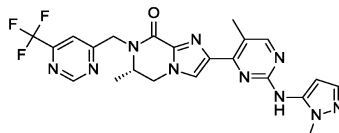
Промежуточное соединение 86. 2-Хлор-4-(дифторметил)пиридин



Добавляли по каплям DAST (20,53 мл, 155,42 ммоль) к 2-хлоризоникотинальдегиду (10 г, 70,64 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 10 мин, в атмосфере азота. Температуру повышали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили и доводили до pH 7-8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ при 0°C. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл), органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 5 до 10% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 2-хлор-4-(дифторметил)пиридина (промежуточное соединение 86; 7,00 г, 60,6%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 20,5°C) δ 6,65 (1H, t), 7,38 (1H, dd), 7,49 (1H, s), 8,55 (1H, dd). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 164.

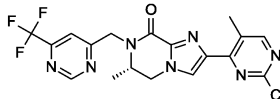
Пример 32. (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (12,42 мг, 0,01 ммоль) добавляли к (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 87; 120 мг, 0,27 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (66,5 мг, 0,69 ммоль) и Cs₂CO₃ (179 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Данный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,03% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (S)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 32; 60 мг, 43,9%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 1,25 (d, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 4,56-4,71 (m, 2H), 5,27 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,41 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 499.

Промежуточное соединение 87. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он

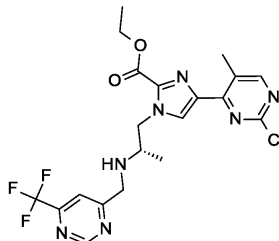


Ацетат натрия (212 мг, 2,58 ммоль) добавляли к (S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилату (промежуточное соединение 88; 250 мг, 0,52 ммоль) в EtOH (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 87; 120 мг, 53,1%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 20,5°C) δ 1,45 (d, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,43 (d, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,60 (dd,

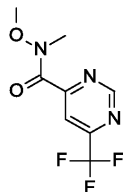
1H), 5,50 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 438.

Промежуточное соединение 88. (S)-Этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилат



Добавляли Cr_2ZrHCl (492 мг, 1,91 ммоль) к N-метокси-N-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамиду (промежуточное соединение 89; 300 мг, 1,28 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин, а затем непосредственно применяли. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (385 мг, 1,81 ммоль), уксусную кислоту (0,104 мл, 1,81 ммоль), дигидрохлорид (S)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 64; 240 мг, 0,60 ммоль) и DIPEA (0,317 мл, 1,81 ммоль) в DCM (15 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (385 мг, 1,81 ммоль) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (75 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% DCM в MeOH. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (S)-этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-(2-(((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)амино)пропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 88; 250 мг, 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 484.

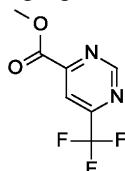
Промежуточное соединение 89. N-Метокси-N-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамид



Триметилалюминий (2M в н-гексане, 72,8 мл, 145,54 ммоль) добавляли по каплям к гидрохлориду N,O-диметилгидроксиламина (10,65 г, 109,16 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 20 мин, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин. К реакционной смеси при 0°C добавляли по каплям метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат (промежуточное соединение 90; 7,5 г, 36,39 ммоль) в DCM (70 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь гасили с помощью 2 M NaOH (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл). Органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением N-метокси-N-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамид (промежуточное соединение 89; 5,63 г, 65,8%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 20,2°C) δ 3,42 (3H, s), 3,79 (3H, s), 7,90 (1H, s), 9,41-9,47 (1H, m). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 236.

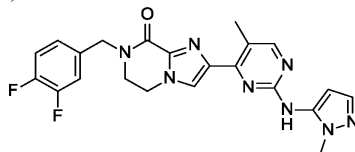
Промежуточное соединение 90. Метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат



4-Хлор-6-(трифторметил)пиримидин (10 г, 54,79 ммоль), ацетат калия (10,75 г, 109,57 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (2,00 г, 2,74 ммоль) в MeOH (300 мл) перемешивали в атмосфере CO при 10 атм и 70°C в течение 6 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 90; 7,86 г, 69,6%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 20,3°C) δ 4,11 (3H, s), 8,37 (1H, d), 9,55-9,61 (1H, m). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207$.

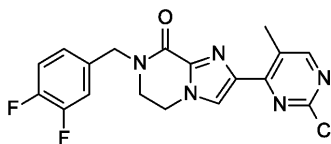
Пример 33. 7-(3,4-Дифторбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-он



Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (78 мг, 0,09 ммоль) добавляли к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 91; 340 мг, 0,87 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (169 мг, 1,74 ммоль) и Cs_2CO_3 (568 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонок XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,05% NH_4HCO_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 7-(3,4-дифторбензил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она (пример 33; 89 мг, 22,6%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 20,1°C) δ 2,68 (3H, d), 3,68-3,76 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,25-4,33 (2H, m), 4,77 (2H, s), 6,29 (1H, d), 6,90 (1H, s), 7,07-7,28 (3H, m), 7,49 (1H, d), 7,69 (1H, s), 8,29 (1H, d). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451$.

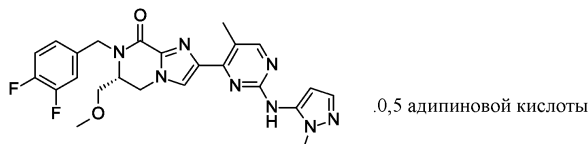
Промежуточное соединение 91. 2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-он



Добавляли NaH (91 мг, 2,28 ммоль) к 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 48; 200 мг, 0,76 ммоль) в DMF (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (314 мг, 1,52 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (50 мл) и высушивали под вакуумом с получением 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она (промежуточное соединение 91; 340 мг) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли с дополнительной очисткой.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 19,9°C) δ 2,64 (3H, s), 3,74-3,82 (2H, m), 4,36-4,44 (2H, m), 4,70 (2H, s), 7,37-7,51 (3H, m), 8,26 (1H, s), 8,61 (1H, s). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390$.

Пример 34. Получение аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она и адипиновой кислоты, форма 1

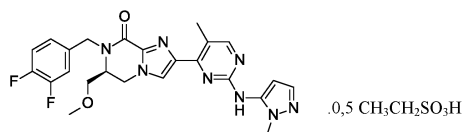


Растворили 50 мг (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она (пример 18) в примерно 0,5 мл метанола. Применяли струйную воздушную сушку для способствования растворению. Растворили 16 мг адипиновой кислоты в примерно 0,5 мл метанола. Применяли струйную воздушную сушку для способствования растворению. Затем к раствору адипиновой кислоты медленно добавляли (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-8(5H)-она. Данное оставалось в виде раствора. Добавляли магнитную мешалку и обеспечивали перемешивание раствора при температуре окружающей среды. Наблюдали образование осадка через примерно 15 мин. Добавляли дополнительные объемы метанола до достижения образования свободнотекучего осадка и обеспечивали перемешивание осадка в течение ночи. Затем осадок фильтровали с получением аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-

метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты (пример 34), форма 1, в молярном соотношении 1:2 адипиновая кислота: (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он, как определено с помощью ^1H ЯМР.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4 , 27°C) δ 8,24 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,35 (1H, ddd), 7,28-7,20 (3H, m), 6,31 (1H, d), 5,18 (1H, d), 4,52-4,39 (3H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,46-3,43 (1H, m), 3,39 - 3,35 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,30 (2H, m), 1,63 (2H, m), не наблюдали способных к обмену протонов карбоновой кислоты. Образец анализировали с помощью XRPD (см. фиг. 3) и DSC (см. фиг. 4). С помощью XRPD определили, что аддукт (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты формы 1 является кристаллическим и характеризуется температурой плавления 185,4°C (начало).

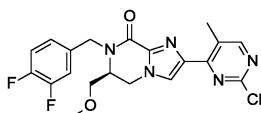
Пример 35. Получение аддукта (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она с этансульфоно-вой кислотой



(S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он (промежуточное соединение 35а; 2,2 г, 5,07 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-амин (0,754 г, 7,61 ммоль) и карбонат цезия (3,30 г, 10,14 ммоль) растворяли в 2-МеТНФ (25 мл) и воде (2,5 мл) и дегазировали с помощью азота. Добавляли 2'-(дициклогексилфосфанил)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин (0,160 г, 0,41 ммоль) и Pd_2dba_3 (0,186 г, 0,20 ммоль) и смесь дополнительно дегазировали с помощью азота. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли дополнительное количество 2'-(дициклогексилфосфанил)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин (0,160 г, 0,41 ммоль) и Pd_2dba_3 (0,186 г, 0,20 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли Silicycle (1,2 г, SiliaMetS Thiol) и реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали через целит с промыванием с помощью EtOAc. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5 М) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (колонка Kromasil DIOL, 250 мм×50 мм, 10 мкм, подвижная фаза 25% EtOH/ NH_3 100/0,5 в CO_2 , 140 бар) обеспечивала получение (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (1,38 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он (1,3 г, 1,93 ммоль) из предыдущей стадии растворяли в ацетонитриле (2 мл) и нагревали до 66°C. Затем добавляли этансульфоновую кислоту (0,22 мл, 2,63 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Наблюдали образование осадка. Добавляли дополнительное количество ацетонитрила (3 мл) и осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом (3 мл) и высушивали под вакуумом в течение 66 часов с получением аддукта (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты (0,41 г). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (3 мл) и МТВЕ (2 мл). Полученный осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением дополнительного количества аддукта (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты (0,73 г). 2 партии объединяли с получением аддукта (S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты (пример 35; 1,14 г, 72%) в молярном соотношении 1:2 этансульфоно-вая кислота:(S)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он, как определено с помощью ^1H ЯМР.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,08 (1,5H, t), 2,42 (1H, q), 2,52 (3H, m), 3,18 (3H, s), 3,32 (1H, dd), 3,41 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 4,05 (1H, dtd), 4,39 (1H, d), 4,43-4,56 (2H, m), 5,09 (1H, d), 6,38 (1H, d), 7,19 - 7,32 (1H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, ddd), 7,98 (1H, s), 8,36 (1H, d), 9,38 (1H, s). масса/заряд (ES^+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 495.

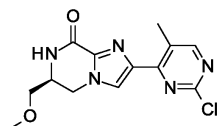
Промежуточное соединение 35а. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он



(S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он (промежуточное соединение 35b; 1,8 г, 5,85 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,67 г, 8,19 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (20 мл) и нагревали до 70°C в атмосфере азота. К взвеси с помощью шприца добавляли 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (1,48 г, 7,02 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 23 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли этилацетат (30 мл) и затем воду (20 мл). Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические фазы объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученное твердое вещество суспендировали в гептане/MTBE (4:1, 30 мл) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 35а; 2,36 г, 93%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C) δ 2,77 (3H, s), 3,28 (4H, s), 3,38 (1H, dd), 3,81 (1H, m), 4,22 (2H, m), 4,41 (1H, dd), 5,37 (1H, d), 7,10-7,26 (3H, m), 7,94 (1H, s), 8,42 (1H, s). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434$.

Промежуточное соединение 35b. (S)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он

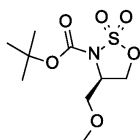


Этил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 23; 2 г, 7,42 ммоль) и K_2CO_3 (1,23 г, 8,91 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (20 мл) и ацетоне (20 мл). трет-бутил-(R)-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид (промежуточное соединение 35 с; 2,18 г, 8,17 ммоль) в ацетоне (15 мл) добавляли при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Смесь фильтровали через целит и твердые вещества промывали ацетоном (15 мл). Затем фильтрат концентрировали до общего объема (10 мл). Добавляли раствор HCl (5 М в изопропанол, 10,39 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Медленно добавляли триэтиламин (10,33 мл, 74,24 ммоль) с последующим добавлением изопропанола (15 мл) с получением суспензии. Затем реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Добавляли воду (40 мл), что приводило к образованию мелкодисперсной суспензии. Суспензию перемешивали при 50°C в течение 30 мин, а затем при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем осадок фильтровали и промывали с помощью 50% ацетона в воде (2×25 мл) и высушивали при пониженном давлении при 40°C в течение 4 дней с получением (S)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-она (промежуточное соединение 35b; 1,95 г, 85%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 2,61 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,99 (br s, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (s, 1H). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308$.

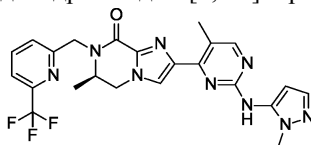
Промежуточное соединение 35с получали аналогичным образом, что и промежуточное соединение 57, начиная с (S)-трет-бутил-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)карбамата.

Промежуточное соединение 35с трет-Бутил-(R)-4-(метоксиметил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид



^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 1,54 (s, 9H), 3,40 (s, 3H), 3,61 (d, 2H), 4,46 (qd, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H). масса/заряд: ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268$.

Пример 36. (R)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он

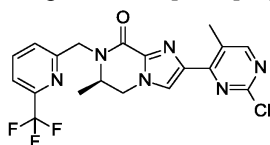


(R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5Н)-он (промежуточное соединение 91; 187 мг, 0,43 ммоль), 1-метил-

1H-пиразол-5-амин (104 мг, 1,07 ммоль), Cs₂CO₃ (279 мг, 0,86 ммоль) и предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (38,0 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли путем дистилляции под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 5% MeOH в DCM. Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 0,01% NH₄HCO₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-6-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-она (112 мг, 52,6%) в виде белого твердого вещества.

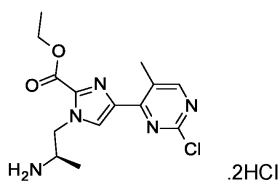
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20,9°C) δ 1,22 (3H, d), 2,52 (3H, s), 3,35 (1H, s), 3,71 (3H, s), 4,13 (1H, ddd), 4,40 (1H, dd), 4,51-4,63 (2H, m), 5,22 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,97 (1H, s), 8,10 (1H, t), 8,33 (1H, d), 9,24 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 498.

Промежуточное соединение 92. (R)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-он



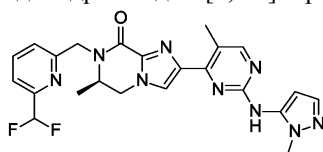
6-(Трифторметил)пиколинальдегид (126 мг, 0,72 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (R)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 93; 260 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (0,343 мл, 1,97 ммоль) и AcOH (0,113 мл, 1,97 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (417 мг, 1,97 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 3 до 4% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-она (промежуточное соединение 92; 187 мг, 65,3%) в виде бесцветного масла, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 437.

Промежуточное соединение 93. Дигидрохлорид (R)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата



Промежуточное соединение 93 получали аналогичным образом, что и промежуточное соединение 65, с применением (R)-трет-бутил-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида. Промежуточное соединение 93 характеризовалось следующими аналитическими данными. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 22°C) δ 1,27 (3H, d), 1,36 (3H, t), 2,64 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,74 (1H, s), 4,33 - 4,44 (2H, m), 4,58-4,75 (2H, m), 8,33 (3H, s), 8,47 (1H, s), 8,64 (1H, s). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 324.

Пример 37. (R)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-он

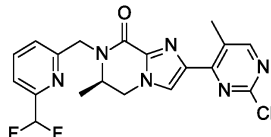


Предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (60,6 мг, 0,07 ммоль) добавляли к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 94; 280 мг, 0,67 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амину (162 мг, 1,67 ммоль) и Cs₂CO₃ (436 мг, 1,34 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 6% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтого остатка. Остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с приме-

нением смесей воды (содержащей 0,03% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 37; 119 мг, 37,1%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 1,20 (3H, d), 2,51 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,10 (1H, d), 4,34-4,43 (1H, m), 4,47-4,61 (2H, m), 5,21 (1H, d), 6,30 (1H, d), 6,97 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,59-7,66 (2H, m), 7,94-8,04 (2H, m), 8,33 (1H, s), 9,23 (1H, s). масса/заряд (ES⁺) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.

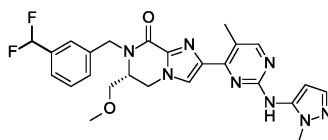
Промежуточное соединение 94. (R)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



6-(Дифторметил)пиколинальдегид (214 мг, 1,36 ммоль) добавляли к дигидрохлориду (R)-этил-1-(2-аминопропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 93; 270 мг, 0,68 ммоль), DIPEA (0,357 мл, 2,04 ммоль) и AcOH (0,117 мл, 2,04 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (433 мг, 2,04 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и нагревали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×75 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 94; 280 мг, 98%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 20°C) δ 1,21 (3H, d), 2,64 (3H, d), 4,09 - 4,16 (1H, m), 4,35 (1H, dd), 4,49-4,64 (2H, m), 5,22 (1H, d), 6,82-7,12 (1H, m), 7,60-7,68 (2H, m), 7,95-8,05 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,61 (1H, s). масса/заряд (ES⁺) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

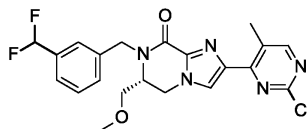
Пример 38. (R)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



(R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он (промежуточное соединение 95; 288 мг, 0,64 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амин (68,7 мг, 0,71 ммоль), карбонат цезия (419 мг, 1,29 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (29,1 мг, 0,03 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (6 мл) и дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали in vacuo с получением коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 38; 88 мг, 26,9%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 30°C) 2,53 (2H, s), 3,19 (1H, d), 3,33 (3H, d), 3,40 (1H, dd), 3,71 (3H, d), 4,03 (1H, q), 4,09 (1H, q), 4,4 - 4,57 (3H, m), 5,17 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,05 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,5-7,56 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,33 (1H, s), 9,20 (1H, s). масса/заряд ES⁺ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509.

Промежуточное соединение 95. (R)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(дифторметил)бензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он

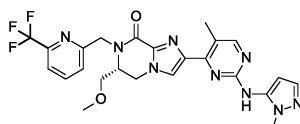


Гидрид натрия (60% дисперсия) (28,6 мг, 0,71 ммоль) добавляли к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное

соединение 61; 200 мг, 0,65 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Добавляли 1-(хлорметил)-3-(диформетил)бензол (126 мг, 0,71 ммоль) с последующим добавлением йодида тетрабутиламмония (24,01 мг, 0,06 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Его разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×70 мл). Объединенные органические вещества высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo* с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-(диформетил)бензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 95; 321 мг, >100%) в виде смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,64 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,40 (2H, dd), 3,99-4,11 (1H, m), 4,4-4,59 (3H, m), 5,15 (1H, d), 7,03 (1H, t), 7,5-7,53 (2H, m), 7,59 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,59 (1H, s). масса/заряд ES⁺ [M+H]⁺ 448.

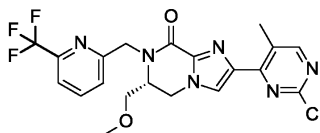
Пример 39. (R)-6-(Метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



(R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он (промежуточное соединение 96; 201 мг, 0,43 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-амин (46,0 мг, 0,47 ммоль), карбонат цезия (281 мг, 0,86 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (19,51 мг, 0,02 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (5 мл) и дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo* с получением коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (пример 39; 68 мг, 29,9%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 30°C) 3,18 (1H, d), 3,20 (3H, d), 3,32 (3H, s), 3,39 (1H, dd), 3,54 (1H, dd), 3,71 (3H, d), 4,51-4,63 (2H, m), 4,66 (1H, d), 5,24 (1H, d), 6,31 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,09 (1H, t), 8,33 (1H, s), 9,20 (1H, s). масса/заряд ES⁺ [M+H]⁺ 528.

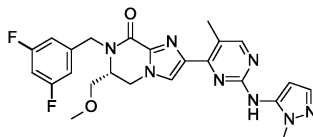
Промежуточное соединение 96. (R)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



Гидрид натрия (60% дисперсия) (19,16 мг, 0,48 ммоль) добавляли к (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-ону (промежуточное соединение 61; 134 мг, 0,44 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Добавляли 2-(бромметил)-6-(трифторметил)пиридин (115 мг, 0,48 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×70 мл). Объединенные органические вещества высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo* с получением (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-7-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-она (промежуточное соединение 96; 203 мг, 100%) в виде смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,63 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,37-3,42 (1H, m), 3,54 (1H, dd), 4,20 (1H, dt), 4,56 (2H, d), 4,67 (1H, d), 5,23 (1H, d), 7,80 (2H, dd), 8,09 (1H, t), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, d). масса/заряд ES⁺ [M+H]⁺ 467.

Пример 40. (R)-7-(3,5-Дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-8(5H)-он



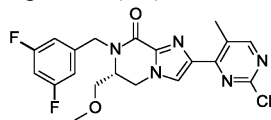
(R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,5-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроими-

дазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он (промежуточное соединение 97; 280 мг, 0,65 ммоль), 1-метил-1Н-пиазол-5-амин (68,9 мг, 0,71 ммоль), карбонат цезия (421 мг, 1,29 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (29,3 мг, 0,03 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (6 мл) и дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo* с получением коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-7-(3,5-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она (пример 40; 80 мг, 25,1%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 30°C) 2,52 (3H, s), 3,19 (1H, s), 3,19 (3H, s), 3,35 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 4,43 (1H, d), 4,48-4,57 (2H, m), 5,12 (1H, d), 6,30 (1H, d), 7,15 (3H, td), 7,34 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,18 (1H, s). масса/заряд ES+ [M+H]⁺ 495.

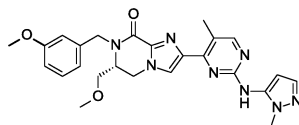
Промежуточное соединение 97 получали аналогичным образом, что и промежуточное соединение 96, с применением промежуточного соединения 61 и 1-(бромметил)-3,5-дифторбензола.

Промежуточное соединение 97. (R)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3,5-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,64 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,44 (2H, dd), 4,08 (1H, dd), 4,4-4,59 (3H, m), 5,10 (1H, d), 7,13 (3H, dt), 8,25 (1H, s), 8,56-8,62 (1H, m). масса/заряд ES+ [M+H]⁺ 434.

Пример 41. (R)-7-(3-Метоксибензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он

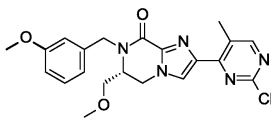


(R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он (промежуточное соединение 98; 164 мг, 0,38 ммоль), 1-метил-1Н-пиазол-5-амин (40,9 мг, 0,42 ммоль), карбонат цезия (250 мг, 0,77 ммоль) и предварительный катализатор 3-го поколения BrettPhos (17,37 мг, 0,02 ммоль) суспендировали в трет-бутаноле (5 мл) и дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo* с получением коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащей 1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением (R)-7-(3-метоксибензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она (пример 41; 58,0 мг, 31%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 30°C) 2,53 (3H, s), 3,18 (3H, d), 3,19 (1H, d), 3,38 (1H, dd), 3,70 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,95-4,02 (1H, m), 4,33-4,43 (2H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 5,12 (1H, d), 6,30 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 6,98 (2H, s), 7,27-7,31 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,29-8,36 (1H, m), 9,18 (1H, s). масса/заряд ES+ [M+H]⁺ 489.

Промежуточное соединение 98 получали аналогичным образом, что и промежуточное соединение 96, с применением промежуточного соединения 61 и 1-(бромметил)-3-метоксибензола.

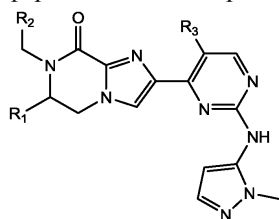
Промежуточное соединение 98. (R)-2-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-(3-метоксибензил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,64 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37-3,42 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,98 (1H, s), 4,33-4,45 (2H, m), 4,49 (1H, d), 5,04-5,19 (1H, m), 6,88 (1H, d), 6,97 (2H, d), 7,29 (1H, t), 8,24 (1H, s), 8,60 (1H, s). масса/заряд ES+ [M+H]⁺ 428.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый аддукт



(I),

где

R¹ представляет собой водород, C₁₋₃-алкил или -CH₂OMe;

R² представляет собой пиридирил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₃-алкила, дифторметила и трифторметила; или

R² представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₃-алкила, дифторметила и трифторметила; или

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный при одном или двух атомах углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, дифторметила, трифторметила, метокси и -OCHF₂; и

R³ представляет собой водород, C₁₋₃-алкил или хлор.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый аддукт по п.1, где

R¹ представляет собой водород, метил или -CH₂OMe;

R² представляет собой пиридирил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метила, дифторметила и трифторметила; или

R² представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метила, дифторметила и трифторметила; или

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный при одном или двух атомах углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, дифторметила, трифторметила, метокси и -OCHF₂; и

R³ представляет собой водород, метил или хлор.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый аддукт по п.1 или 2, где

R¹ представляет собой водород, метил или -CH₂OMe;

R² представляет собой пиридирил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метила, дифторметила и трифторметила; или R² представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный при одном атоме углерода кольца трифторметилом; или

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный при одном или двух атомах углерода кольца заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, дифторметила и метокси; и

R³ представляет собой водород, метил или хлор.

4. Соединение, определенное в любом из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемый аддукт, где R² представляет собой 6-(дифторметил)пиридин-2-ил, 3-хлорфенил, 3,4-дифторфенил или 3,5-дифторфенил.

5. Соединение, определенное в любом из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемый аддукт, где R² представляет собой 6-(дифторметил)пиридин-2-ил.

6. Соединение, определенное в любом из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемый аддукт, где R² представляет собой 3-хлорфенил.

7. Соединение, определенное в любом из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемый аддукт, где R² представляет собой 3,4-дифторфенил.

8. Соединение, определенное в любом из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемый аддукт, где R² представляет собой 3,5-дифторфенил.

9. Соединение, определенное в п.1, или его фармацевтический аддукт, где указанное соединение является любым соединением из примеров 1-41.

10. Соединение, определенное в п.1, или его фармацевтически приемлемый аддукт, где указанное соединение представляет собой

(S)-7-(3-хлорбензил)-6-метил-2-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он;

(S)-7-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-6-метил-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он;

(R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он или

(S)-7-(3,5-дифторбензил)-6-метил-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он.

11. Соединение, определенное в п.1, или его фармацевтически приемлемый аддукт, где указанное соединение представляет собой

(R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-он.

12. Фармацевтически приемлемый аддукт соединения формулы (I), определенного в п.1, представляющий собой соль (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты.

13. Кристаллическая форма соли (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, где указанная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией со специфическими пиками при углах 2-тета, равных 23,3, 16,7, 21,6, 13,6 и 7,3.

14. Фармацевтически приемлемый аддукт соединения формулы (I), определенного в п.1, представляющий собой сокристалл (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты.

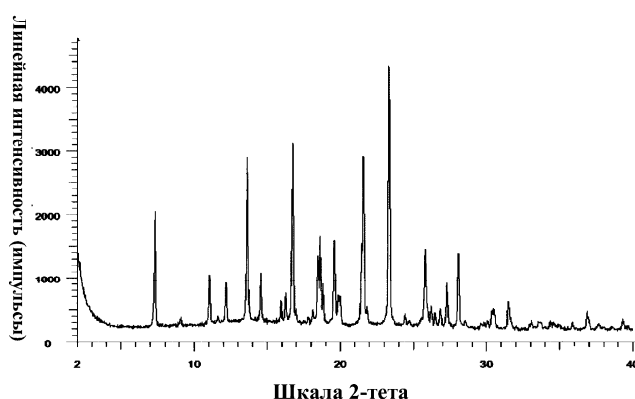
15. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемого аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и адипиновой кислоты, где указанная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией со специфическими пиками при углах 2-тета, равных 8,6, 9,8, 17,8, 6,3 и 10,3.

16. Применение соединения, определенного в любом из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемого аддукта для предупреждения рака у теплокровного животного, такого как человек.

17. Применение по п.16, где рак представляет собой NSCLC, рак поджелудочной железы или рак ободочной и прямой кишки.

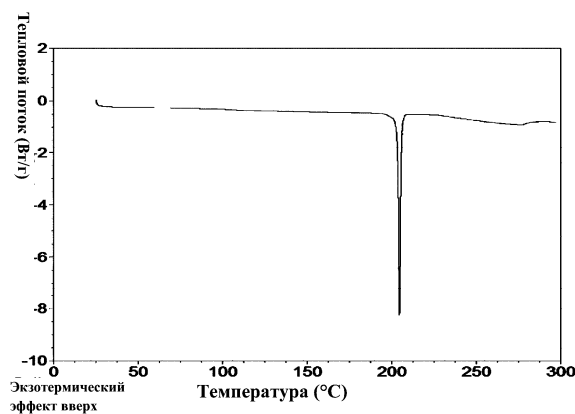
18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый аддукт, определенные в любом из пп.1-15, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

19. Комбинация для лечения рака, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый аддукт, определенные в любом из пп.1-15, и другое противоопухолевое средство.



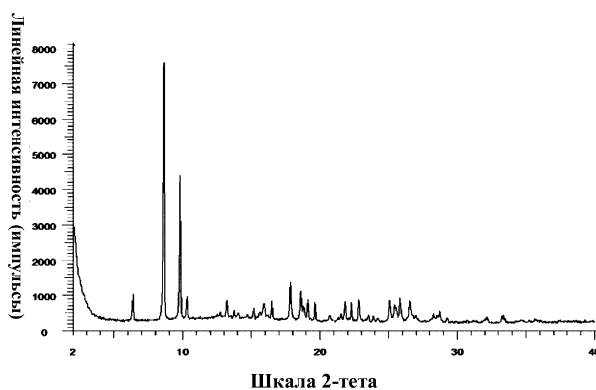
Фиг. 1

Картина порошковой рентгеновской дифракции для аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-8(5Н)-она и этансульфоновой кислоты, формы 1 (пример 18a)



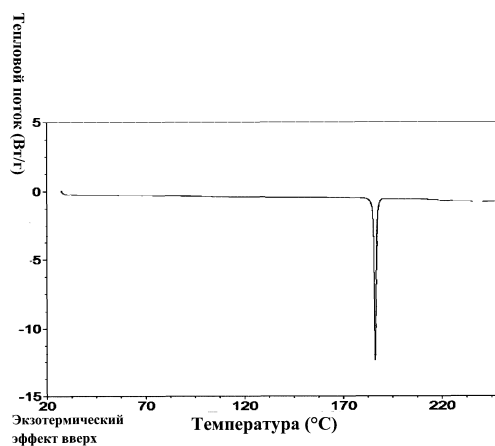
Фиг. 2

DSC-термограмма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и этансульфоновой кислоты, формы 1 (пример 18a)



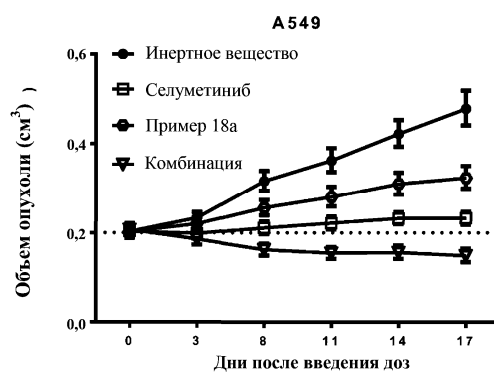
Фиг. 3

Картина порошковой рентгеновской дифракции для аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и адипиновой кислоты, формы 1 (пример 34)



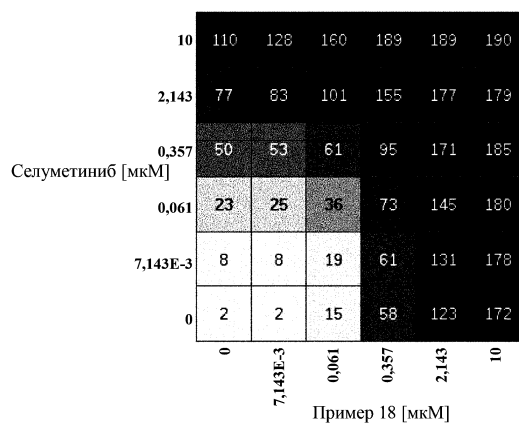
Фиг. 4

DSC-термограмма аддукта (R)-7-(3,4-дифторбензил)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-8(5H)-она и адипиновой кислоты, формы 1 (пример 34)



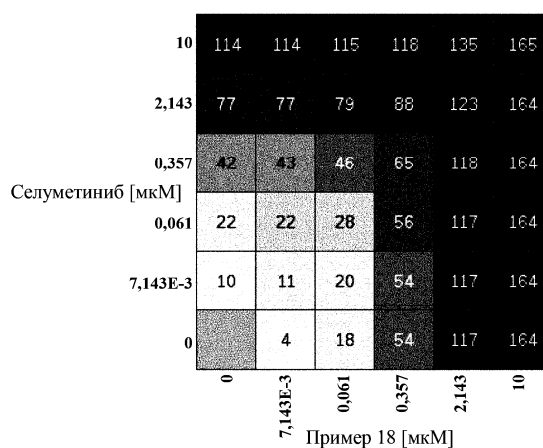
Фиг. 5

Ингибирование роста опухоли соединением из примера 18а в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в ксенотрансплантатной модели A549



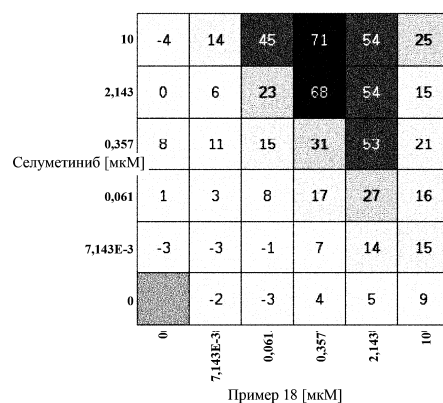
Фиг. 6

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток A549 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. В матрице доз представлены процентные значения ингибирования роста, взятые из аппроксимированных кривых зависимости доза-ответ



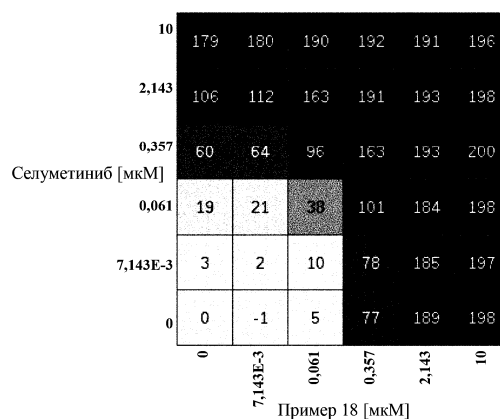
Фиг. 7

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток A549 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Модель аддитивности Лева рассчитывали по кривым зависимости доза-ответ для режима монотерапии



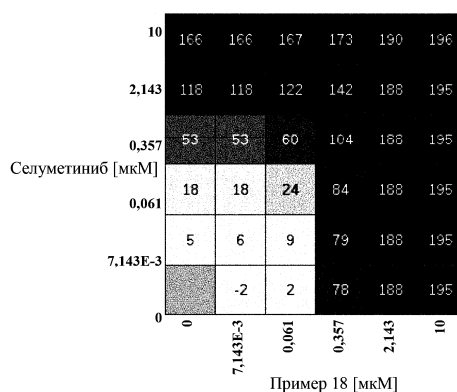
Фиг. 8

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток A549 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Тепловую карту превышения (синергию) рассчитывали путем вычитания данных модели аддитивности Лево из аппроксимированных данных.



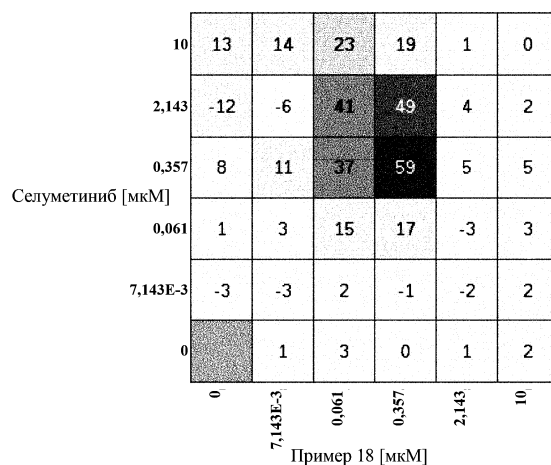
Фиг. 9

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2122 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. В матрице доз представлены процентные значения ингибирования роста, взятые из аппроксимированных кривых зависимости доза-ответ



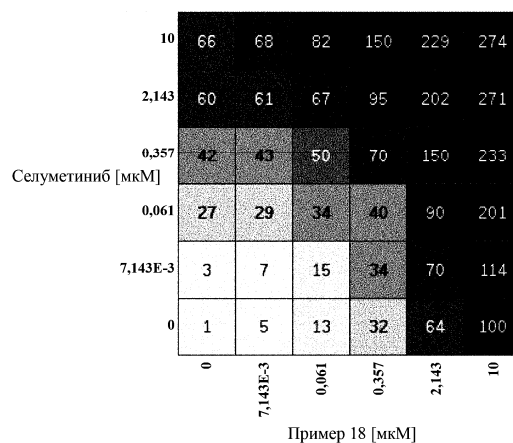
Фиг. 10

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2122 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Модель аддитивности Лево рассчитывали по кривым зависимости доза-ответ для режима монотерапии



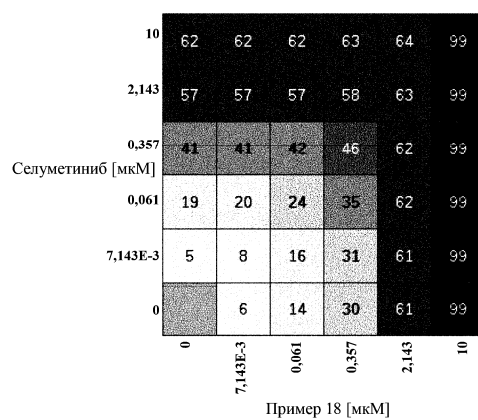
Фиг. 11

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2122 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Тепловую карту превышения (синергию) рассчитывали путем вычитания данных модели аддитивности Лева из аппроксимированных данных



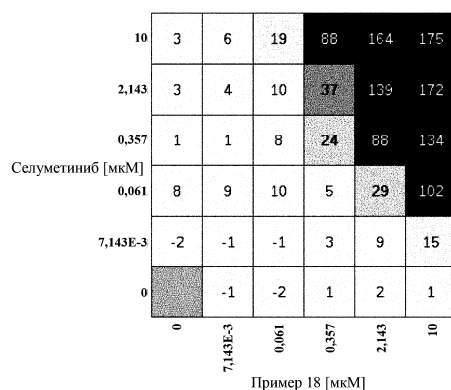
Фиг. 12

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2009, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. В матрице доз представлены процентные значения ингибирования роста, взятые из аппроксимированных кривых зависимости доза-ответ



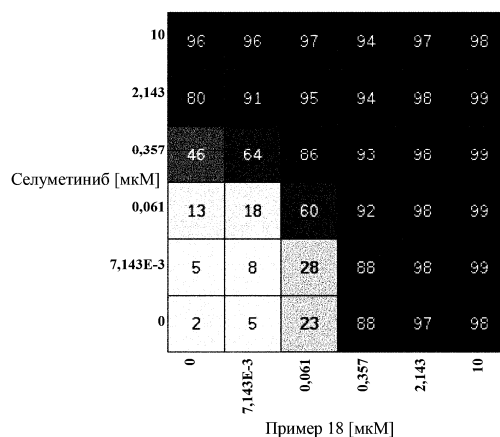
Фиг. 13

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2009 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Модель аддитивности Лева рассчитывали по кривым зависимости доза-ответ для режима монотерапии



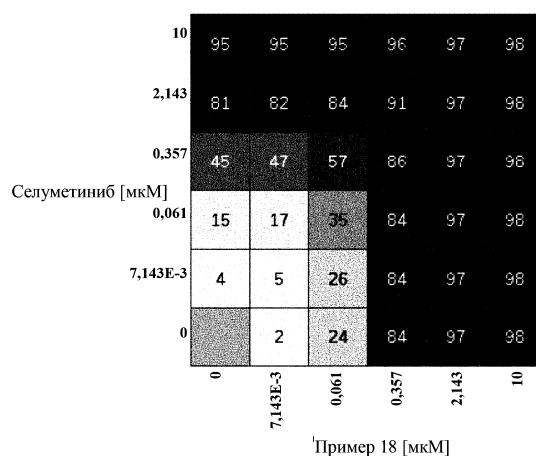
Фиг. 14

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток H2009 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Тепловую карту превышения (синергию) рассчитывали путем вычитания данных модели аддитивности Лева из аппроксимированных данных



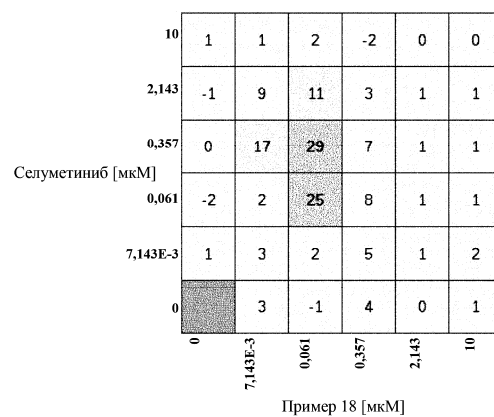
Фиг. 15

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток Calu6 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. В матрице доз представлены процентные значения ингибирования роста, взятые из аппроксимированных кривых зависимости доза-ответ



Фиг. 16

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток Calu6 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Модель аддитивности Лева рассчитывали по кривым зависимости доза-ответ для режима монотерапии



Фиг. 17

Ингибирование роста клеток соединением из примера 18 в комбинации с селуметинибом (ARRY-142886) в линии клеток Calu6 немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), характеризующейся мутацией KRAS. Тепловую карту превышения (синергию) рассчитывали путем вычитания данных модели аддитивности Лево из аппроксимированных данных



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2