

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040339

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.23

(21) Номер заявки
202090644

(22) Дата подачи заявки
2018.09.07

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО[1,5-а]ПИРАЗИНА КАК ИНГИБИТОРЫ Р1ЗКδ

(31) PCT/CN2017/101058; PCT/
CN2017/119373; PCT/CN2018/086555

(32) 2017.09.08; 2017.12.28; 2018.05.11

(33) CN

(43) 2020.06.30

(86) PCT/CN2018/104559

(87) WO 2019/047915 2019.03.14

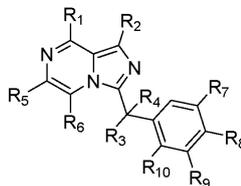
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (КУ)

(72) Изобретатель:
Ли Цзин, Чжао Хайбо, Ван Чживэй
(CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU)

(56) WO-A1-2018103688
WO-A1-2015058084
WO-A1-2010119264
WO-A1-2014071109
WO-A1-2012107465
WO-A1-2013104610
WO-A1-2016024230

(57) В изобретении раскрыты соединение формулы (I), или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции, содержащие его. В изобретении также раскрыт способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с Р1ЗКδ, с применением соединения по изобретению



B1

040339

040339

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с международными заявками РСТ/CN2017/101058, поданной 8 сентября 2017 года, РСТ/CN2017/119373, поданной 28 декабря 2017 года, и РСТ/CN2018/086555, поданной 11 мая 2018 года, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

В изобретении раскрыты производное имидазо[1,5-а]пиразина или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтическая композиция, содержащая его. В настоящем изобретении также раскрыт способ лечения заболеваний, связанных с PI3K (в частности, заболеваний, связанных с PI3K δ), с применением производного имидазо[1,5-а]пиразина или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению. В настоящем изобретении также раскрыты производное имидазо[1,5-а]пиразина или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболеваний, связанных с PI3K (в частности, заболеваний, связанных с PI3K δ).

Предшествующий уровень техники

Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K) представляют собой семейство ферментов, участвующих в различных первичных клеточных функциях, включая клеточный рост, пролиферацию, дифференцировку, подвижность, выживаемость, метаболизм и внутриклеточный транспорт [Vanhaesebroeck B., L. Stephens and P. Hawkins, PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2012. 13(3): p. 195-203]. Они представляют собой киназы, способные фосфорилировать фосфатидилинозитол [Whitman M., et al., Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature*, 1988. 332(6165): p. 644-6., Auger K.R. et al., PDGF-dependent tyrosine phosphorylation stimulates production of novel polyphosphoinositides in intact cells. *Cell*, 1989. 57(1): p. 167-75]. Фосфорилированные фосфатидилинозитолы, которые называют фосфоинозитидами, играют важную роль в передаче сигналов и переносе через мембрану [Martin T.F., Phosphoinositide lipids as signaling molecules: common themes for signal transduction, cytoskeletal regulation, and membrane trafficking. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1998. 14: p. 231-64.].

Семейство PI3K подразделяют на три класса (I, II и III) на основе структуры, регуляции и специфичности к субстрату [Vanhaesebroeck B. et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010. 11(5): p.329-41.]. Класс I PI3K далее делят на основе сходства последовательностей на класс IA и класс IB. PI3K класса IA включают три близкородственные киназы, PI3K α , PI3K β и PI3K δ , которые существуют в виде гетеродимеров, состоящих из каталитической субъединицы (p110 α , p110 β или p110 δ) и регуляторной субъединицы (p85) [Yu J. et al., Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110 α catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Mol. Cell Biol.*, 1998. 18(3): p. 1379-87, Carpenter C.L. et al., Phosphoinositide 3-kinase is activated by phosphopeptides that bind to the SH2 domains of the 85-kDa subunit. *J. Biol. Chem.*, 1993. 268(13): p. 9478-83., Zhang X. et al., Structure of lipid kinase p110 β /p85 β elucidates an unusual SH2-domain-mediated inhibitory mechanism. *Mol. Cell*, 2011. 41(5): p. 567-78., Burke J.E. et al., Dynamics of the phosphoinositide 3-kinase p110 δ interaction with p85 α and membranes reveals aspects of regulation distinct from p110 α . *Structure*, 2011. 19(8): p. 1127-37.]. PI3K класса IB включает только PI3K γ , который состоит из p110 γ [Stoyanov B. et al., Cloning and characterization of a G protein-activated human phosphoinositide-3 kinase. *Science*, 1995. 269(5224): p. 690-3.] каталитической субъединицы, которая может связываться с p101 [Stephens L.R. et al., The G $\beta\gamma$ sensitivity of a PI3K is dependent upon a tightly associated adaptor, p101. *Cell*, 1997. 89(1): p. 105-14., Brock C. et al., Roles of G $\beta\gamma$ in membrane recruitment and activation of p110 γ /p101 phosphoinositide 3-kinase γ . *J Cell Biol*, 2003. 160(1): p. 89-99.] или p84 [Suire S. et al., p84, a new G $\beta\gamma$ -activated regulatory subunit of the type IB phosphoinositide 3-kinase p110 γ . *Curr. Biol.*, 2005. 15(6): p. 566-70.] регуляторной субъединицы. PI3K α и PI3K δ отвечают на передачу сигналов, как правило, через рецепторные тирозинкиназы (RTK) [Inukai K. et al., Five isoforms of the phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit exhibit different associations with receptor tyrosine kinases and their tyrosine phosphorylations. *FEBS Lett*, 2001. 490(1-2): p. 32-8.], в то время как PI3K γ передает сигналы через рецепторы, связанные с G-белком (GPCR) [Stoyanov B. et al., Cloning and characterization of a G protein-activated human phosphoinositide-3 kinase. *Science*, 1995. 269(5224): p. 690-3., Maier U., A. Babich, and B. Nurnberg, Roles of non-catalytic subunits in g $\beta\gamma$ -induced activation of class I phosphoinositide 3-kinase isoforms β and γ . *J. Biol. Chem.*, 1999. 274(41): p. 29311-7.], а PI3K β передает сигналы обоими путями [Kurosu H. et al., Heterodimeric phosphoinositide 3-kinase consisting of p85 and p110 γ is synergistically activated by the betagamma subunits of G proteins and phosphotyrosyl peptide. *J. Biol. Chem.*, 1997. 272(39): p. 24252-6.]. Изоформы PI3K α и PI3K β экспрессируются повсеместно, в то время как паттерн экспрессии PI3K δ и PI3K γ , по-видимому, более ограничен, причем обе изоформы обнаружены в основном в лейкоцитах [Kok K., B. Geering and B. Vanhaesebroeck, Regulation of phosphoinositide 3-kinase expression in health and disease. *Trends Biochem Sci*, 2009. 34(3): p. 115-27.].

Относительно ограниченный паттерн экспрессии PI3K δ , в дополнение к данным, собранным из ис-

следований на мышах, где PI3K δ был либо генетически инактивирован, либо гиперактивирован, либо фармакологически инактивирован, предполагает, что данная изоформа играет главную роль в адаптивных иммунных системах [Lucas C.L. et al., PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016.]. У мышей потеря функции PI3K δ в В-клетках ухудшает независимый от Т-клеток ответ антител, но не влияет на рекомбинацию с переключением классов (CSR) и соматическую гипермутацию (SHM) [Rolf J. et al., Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction. *J. Immunol.*, 2010. 185(7): p. 4042-52.], причем оба этих механизма важны для созревания и разнообразия антител [Stavnezer J., J.E. Guikema and C.E. Schrader, Mechanism and regulation of class switch recombination. *Annu Rev. Immunol.*, 2008. 26: p. 261-92., Li Z. et al., The generation of antibody diversity through somatic hypermutation and class switch recombination. *Genes. Dev.*, 2004. 18(1): p. 1-11], в то время как гиперактивация PI3K δ в зрелых В-клетках препятствует CSR и SHM и ингибирует пролиферацию антигенспецифических популяций В-клеток [Janas M.L. et al., The effect of deleting p110 δ on the phenotype and function of PTEN-deficient B cells. *J. Immunol.*, 2008. 180(2): p. 739-46., Omori S.A. et al., Regulation of class-switch recombination and plasma cell differentiation by phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *Immunity*, 2006. 25(4): p. 545-57., Sander S. et al., PI3 Kinase and FOXO1 Transcription Factor Activity Differentially Control B Cells in the Germinal Center Light and Dark Zones. *Immunity*, 2015. 43(6): p. 1075-86]. Кроме того, PI3K δ также является ключевым компонентом сигнальной трансдукции для злокачественных В-клеток, что делает его привлекательной лекарственной мишенью при В-клеточных злокачественных заболеваниях [Wei M. et al., Targeting PI3K δ : emerging therapy for chronic lymphocytic leukemia and beyond. *Med. Res. Rev.*, 2015. 35(4): p. 720-52].

Между тем, PI3K δ необходим для дифференциации наивных Т-клеток в сторону Т-хелперных клеток, включая T_{FH} (фолликулярный хелпер) [Rolf J. et al., Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction. *J. Immunol.*, 2010. 185(7): p. 4042-52.], T_{H1}, T_{H2} и T_{H17} [Okkenhaug K. et al., The p110 δ isoform of phosphoinositide 3-kinase controls clonal expansion and differentiation of Th cells. *J. Immunol.*, 2006. 177(8): p. 5122-8., Soond D.R. et al., PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans. *Blood*, 2010. 115(11): p. 2203-13., Kurebayashi Y. et al., PI3K-Akt-mTORC1-S6K1/2 axis controls Th17 differentiation by regulating Gfi1 expression and nuclear translocation of ROR γ . *Cell Rep*, 2012. 1(4): p. 360-73.]. Вмешательство в развитие T_{FH} приводит к сильному ослаблению зависящего от Т-клеток механизма CSR (переключение класса иммуноглобулинов) и SHM (соматическая гипермутация) в В-клетках [Rolf J. et al., Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction. *J. Immunol.*, 2010. 185(7): p. 4042-52], тогда как уменьшение на клетках T_{H2} и T_{H17}, вызванное дефицитом PI3K δ , может обеспечить защиту у мышей с астмой [Nashed B.F. et al., Role of the phosphoinositide 3-kinase p110 δ in generation of type 2 cytokine responses and allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.*, 2007. 37(2): p. 416-24.] или рассеянным склерозом [Haylock-Jacobs S. et al., PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation. *J. Autoimmun.*, 2011. 36(3-4): p. 278-87.] соответственно. PI3K δ также важен для гомеостаза и функционирования Т регуляторных клеток Foxp³⁺ (Treg) [Patton D.T. et al., Cutting edge: the phosphoinositide 3-kinase p110 δ is critical for the function of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2006. 177(10): p. 6598-602.]. У мышей с дефицитом PI3K δ развивается колит [Patton D.T. et al., Cutting edge: the phosphoinositide 3-kinase p110 δ is critical for the function of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2006. 177(10): p. 6598-602] из-за сниженных функций T_{reg}, но имеют повышенный иммунный ответ в отношении опухолей [Ali K. et al., Inactivation of PI(3)K p110 δ breaks regulatory T-cell-mediated immune tolerance to cancer. *Nature*, 2014. 510(7505): p. 407-11.]. PI3K δ также вносит вклад, но не является необходимым для перепрограммирования CD8+ Т-клеток в полностью активированные эффекторные клетки [Pearce V.Q. et al., PI3K δ Regulates the Magnitude of CD8+ T Cell Responses after Challenge with *Listeria monocytogenes*. *J. Immunol.*, 2015. 195(7): p. 3206-17., Gracias D.T. et al., Phosphatidylinositol 3-Kinase p110 δ Isoform Regulates CD8+ T Cell Responses during Acute Viral and Intracellular Bacterial Infections. *J. Immunol.*, 2016. 196(3): p. 1186-98]. Напротив, генерация CD8+ Т-клеток памяти требует подавления сигналинга PI3K δ [Pearce V.Q. et al., PI3K δ Regulates the Magnitude of CD8+ T Cell Responses after Challenge with *Listeria monocytogenes*. *J. Immunol.*, 2015. 195(7): p. 3206-17].

Мутации PI3K δ , приводящие и к приобретению функции (GOF) и к потере функции (LOF), могут вызывать первичный иммунодефицит у человека [Lucas C.L. et al., PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016.]. Пациенты, у которых отсутствует функция PI3K δ , имеют рецидивирующие инфекции и тяжелую В-клеточную лимфопению [Conley M.E. et al., Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 α subunit of PI3K. *J. Exp. Med.*, 2012. 209(3): p. 463-70., Conley M.E. et al., Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 α subunit of PI3K. *J. Exp. Med.*, 2012. 209(3): p. 463-70], в то время как мутации GOF в генах PI3K δ могут вызывать синдром комбинированного иммунодефицита, который называют синдромом активированной PI3K δ (APDS) [Angulo, I. et al., Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Sci-*

ence, 2013. 342(6160): p. 866-71., Lucas C.L. et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat. Immunol.*, 2014. 15(1): p. 88-97., Deau M.C. et al., A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J. Clin. Invest.*, 2015. 125(4): p. 1764-5., Lucas C.L. et al., Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J. Exp. Med.*, 2014. 211(13): p. 2537-47]. Пациенты с APDS характеризовались стареющими Т-клетками, лимфаденопатией и частыми инфекциями [Elgizouli M. et al., Activating PI3K δ mutations in a cohort of 669 patients with primary immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 2016. 183(2): p. 221-9., Elkaim E. et al., Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016. 138(1): p. 210-218 e9., Coulter T.I. et al., Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016].

Из-за специфических и критических функций PI3K δ в адаптивных иммунных реакциях разрабатываются ингибиторы PI3K δ для лечения аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и псориаз) и воспалительных заболеваний (таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких), гематологических и солидных опухолей, а также APDS [Lucas C.L. et al., PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016., Stark A.K. et al., PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2015. 23: p. 82-91]. Иделалисиб-первый ингибитор PI3K δ , одобренный в 2014 году для лечения В-клеточных лейкозов [Yang Q. et al., Idelalisib: First-in-Class PI3K Delta Inhibitor for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Leukemia, and Follicular Lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, 2015. 21(7): p. 1537-42.]. В дополнение к иделалисибу, по меньшей мере 9 δ -специфических и 5 $\delta\gamma$, $\delta\beta$ или $\delta\alpha$ -двойных ингибиторов находятся на этапе клинической разработки [Wei M. et al., Targeting PI3K δ : emerging therapy for chronic lymphocytic leukemia and beyond. *Med. Res. Rev.*, 2015. 35(4): p. 720-52.]. Среди них $\delta\gamma$ -двойной ингибитор дювелисиб (NCT02004522) и δ -специфический ингибитор TGR-1202 (NCT02612311) находятся в фазе III клинических испытаний.

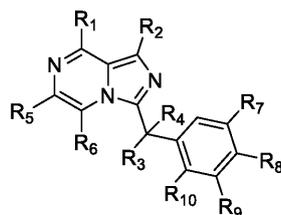
Недавно как иделалисиб, так и дювелисиб были ассоциированы с риском увеличения числа инфекций в легких [Okkenhaug K., M. Graupera, and B. Vanhaesebroeck, Targeting PI3K in Cancer: Impact on Tumor Cells, Their Protective Stroma, Angiogenesis, and Immunotherapy. *Cancer Discov.*, 2016. 6(10): p. 1090-1105.], что, как было установлено, связано с их относительно низкой селективностью к PI3K γ [Ruckle T., M.K. Schwarz, and C. Rommel, PI3K γ inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'? *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006. 5(11): p. 903-18]. PI3K γ важен для хемотаксиса иммунных клеток [Hawkins P.T. and L.R. Stephens, PI3K signalling in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015. 1851(6): p. 882-97] и играет главную роль в врожденной иммунной системе [Ruckle T., M.K. Schwarz, and C. Rommel, PI3K γ inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'? *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006. 5(11): p. 903-18.]. Мыши, нокаутированные по PI3K γ , продемонстрировали повышенную восприимчивость к пневмококковой инфекции [Maus U.A. et al., Importance of phosphoinositide 3-kinase γ in the host defense against pneumococcal infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007. 175(9): p. 958-66.]. Она также работает совместно с PI3K δ во многих процессах иммунологического надзора, включая рекрутмент нейтрофилов [Liu L. et al., Leukocyte PI3K γ and PI3K δ have temporally distinct roles for leukocyte recruitment in vivo. *Blood*, 2007. 110(4): p. 1191-8] и развитие Т-клеток [Webb L.M. et al., Cutting edge: T cell development requires the combined activities of the p110 γ and p110 δ catalytic isoforms of phosphatidylinositol 3-kinase. *J. Immunol.*, 2005. 175(5): p. 2783-7.]. Одновременная генетическая инактивация PI3K δ и PI3K γ у мышей приводит к более серьезным нарушениям развития тимоцитов и воспалению многих органов [Ji H. et al., Inactivation of PI3K γ and PI3K δ distorts T-cell development and causes multiple organ inflammation. *Blood*, 2007. 110(8): p. 2940-7], чем у мышей с дефицитом каждой изоформы отдельно [Swat W. et al., Essential role of PI3K δ and PI3K γ in thymocyte survival. *Blood*, 2006. 107(6): p. 2415-22].

Следовательно, существует потребность в ингибиторах PI3K δ с более высокой селективностью в отношении PI3K α , β и γ , поскольку ожидается, что селективные ингибиторы PI3K δ будут иметь улучшенный профиль безопасности и обеспечат новые терапевтические возможности для APDS, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, а также рака, например глиобластомы.

Краткое описание изобретения

Указанная выше потребность удовлетворяется соединениями, композициями и способами, раскрытыми в настоящем изобретении.

В изобретении раскрыто соединение формулы (I)



или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль,
 где R_1 представляет собой $-NR_aR_b$, где каждый R_a и R_b независимо представляет собой водород,
 R_2 представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил,
 R_3 и R_4 , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил,

R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой водород,

R_7 и R_8 каждый независимо представляет водород или галоген,

R_{10} представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил,

R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$, где

R_{12} и R_{13} , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

В качестве альтернативы, R_{12} и R_{13} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-12-членное насыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из $-NH$, $-O$ - или $-S$ -, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} ,

R_{15} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, $-OR_{16}$, $-COR_{16}$, $-CO_2R_{16}$, $-NR_{16}R_{17}$, $-C_{1-6}$ алкил- $NR_{16}R_{17}$, где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил независимо необязательно замещен R_{19} , $-OR_{19}$, $-COR_{19}$ или $-CO_2R_{19}$,

где каждый R_{16} или R_{17} независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, или

R_{16} и R_{17} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-12-членное насыщенное, частично или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из $-NH$ и $-O$ -, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{19} , и

где R_{19} независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, галоген- C_{1-6} алкил, циклоалкил или гетероцикл, где каждый указанный гетероцикл необязательно замещен $-C_{1-6}$ алкилом, и где указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен циклоалкилом,

где "циклоалкил" содержит 3-12 атомов углерода,

"арил" относится к фенилу,

"гетероарил" относится к группе, выбранной из

5- или 6-членных ароматических моноциклических колец, содержащих 1 гетероатом, выбранный из N и O, в качестве кольцевых атомов, где остальные кольцевые атомы представляют собой углерод;

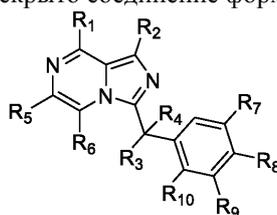
"гетероцикл" относится к кольцу, выбранному из 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членных моноциклических и бициклических, насыщенных колец, содержащих 1-2 гетероатома, выбранных из N, S или O в качестве кольцевых атомов.

В настоящем изобретении также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Соединение формулы (I), раскрытое в настоящем изобретении, применимо в качестве ингибитора PI3K, в частности ингибитора PI3Kδ. Соединение формулы (I), раскрытое в настоящем изобретении, таким образом, применимо для лечения или профилактики идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, пузырчатки, мембранозной нефропатии, хронического лимфолейкоза (CLL), неходжкинской лимфомы (NHL), волосатоклеточного лейкоза, мантийноклеточной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфоплазмочитарной лимфомы, экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы из активированных В-подобных клеток (ABC) или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы из В-клеток герминативного центра (GCB) у субъекта. Таким образом, в настоящем изобретении раскрыты композиции и способы лечения различных расстройств или заболеваний, упомянутых выше, с применением соединения формулы (I), а также раскрыто применение соединения формулы (I) для получения лекарственных средств для лечения различных расстройств или заболеваний, упомянутых выше.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте в изобретении раскрыто соединение формулы (I)



или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль,

где R_1 представляет собой $-NR_aR_b$, где каждый R_a и R_b независимо представляет собой водород,

R_2 представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил,

R_3 и R_4 , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил,

R_5 и R_6 каждый представляет собой водород,

R_7 и R_8 каждый независимо представляет собой водород или галоген,

R_{10} представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил,

R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$,

R_{12} и R_{13} , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} ,

В качестве альтернативы, R_{12} и R_{13} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-12-членное насыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из $-NH$, $-O$ или $-S$, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} ,

R_{15} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, $-OR_{16}$, $-COR_{16}$, $-CO_2R_{16}$, $-NR_{16}R_{17}$, $-C_{1-6}$ алкил- $NR_{16}R_{17}$, где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил независимо необязательно замещен R_{19} , $-OR_{19}$, $-COR_{19}$ или $-CO_2R_{19}$,

где каждый R_{16} или R_{17} независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, или

R_{16} и R_{17} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-12-членное насыщенное, частично или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из $-NH$ и $-O$, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{19} , и

где R_{19} независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, галоген- $-C_{1-6}$ алкил, циклоалкил или гетероцикл, где каждый указанный гетероцикл необязательно замещен $-C_{1-6}$ алкилом, и где указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен циклоалкилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом,

где "циклоалкил" содержит 3-12 атомов углерода,

"арил" относится к фенилу,

"гетероарил" относится к группе, выбранной из

5- или 6-членных ароматических моноциклических колец, содержащих 1 гетероатом, выбранный из N и O, в качестве кольцевых атомов, где остальные кольцевые атомы представляют собой углерод;

"гетероцикл" относится к кольцу, выбранному из 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членных моноциклических и бициклических, насыщенных колец, содержащих 1-2 гетероатома, выбранных из N, S или O в качестве кольцевых атомов.

В варианте осуществления первого аспекта R_1 представляет собой $-NH_2$.

В варианте осуществления первого аспекта R_2 независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил.

В варианте осуществления первого аспекта, каждый R_3 и R_4 независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления первого аспекта R_3 представляет собой водород и R_4 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, предпочтительно R_3 представляет собой водород и R_4 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил, более предпочтительно R_3 представляет собой водород и R_4 представляет собой метил.

В варианте осуществления первого аспекта, каждый R_5 и R_6 представляет собой водород.

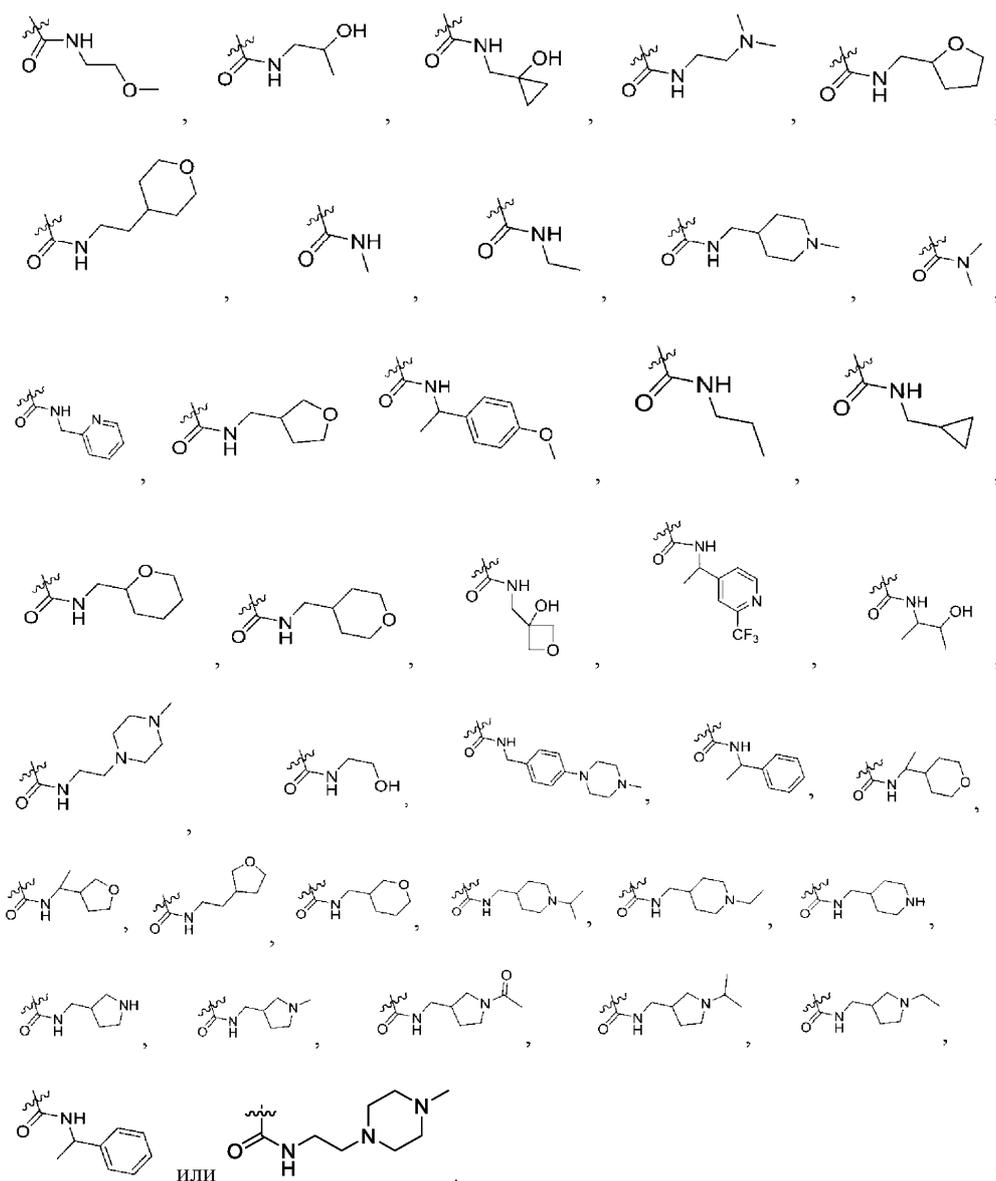
В варианте осуществления первого аспекта, каждый R_7 и R_8 представляет собой водород или галоген. R_{10} представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил. В более предпочтительном варианте осуществления каждый R_7 и R_8 независимо представляет собой галоген, и R_{10} представляет собой C_{1-6} алкокси. В еще более предпочтительном варианте осуществления R_7 представляет собой Cl, R_8 представляет собой F и R_{10} представляет собой изопропокси.

В варианте осуществления первого аспекта, R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} являются такими, как определено в формуле (I).

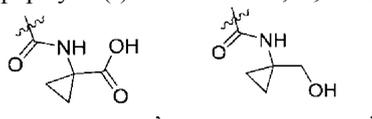
В предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$, где каждый R_{12} и

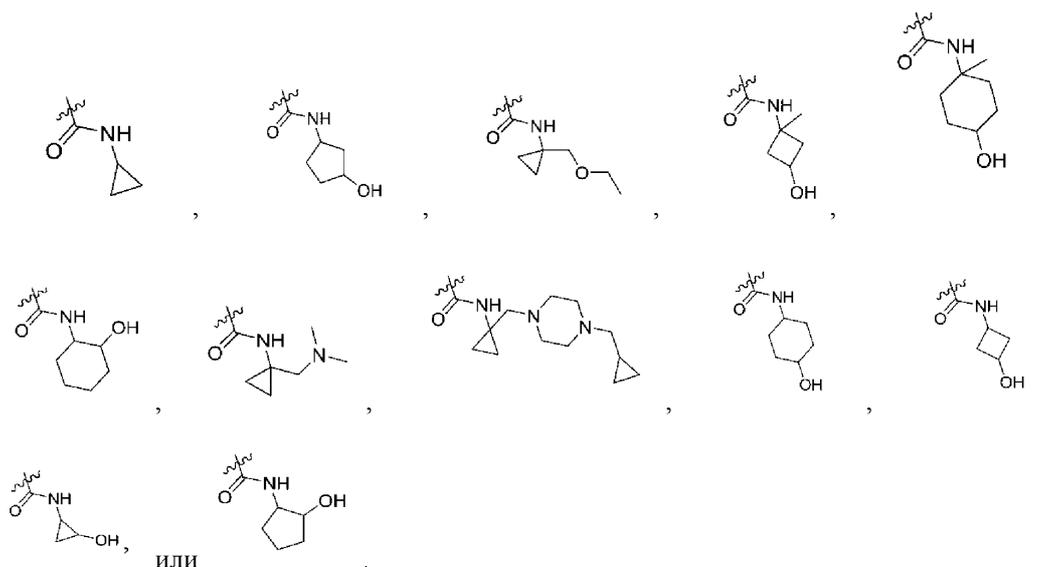
R_{13} представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} . Более предпочтительно каждый R_{12} и R_{13} представляет собой водород или метил, этил, н-пропил или изопропил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} . В данном варианте осуществления R_{15} предпочтительно представляет собой водород, циклоалкил, арил, гетероциклил, $-OR_{16}$ или $-NR_{16}R_{17}$, где R_{16} и R_{17} являются такими, как определено в формуле (I), и где каждый указанный циклоалкил, арил или гетероциклил независимо необязательно замещен R_{19} , $-OR_{19}$, $-COR_{19}$ или $-CO_2R_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в формуле (I).

В предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$, где каждый R_{12} и R_{13} представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним заместителем R_{15} , который представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный R_{19} , $-OR_{19}$, $-COR_{19}$ или $-CO_2R_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в формуле (I). Более предпочтительно, R_{12} представляет собой водород, и R_{13} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним заместителем R_{15} , который представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный галогеном, R_{19} , $-OR_{19}$, $-COR_{19}$ или $-CO_2R_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в формуле (I). Еще более предпочтительно, гетероциклильная группа представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один гетероатом азота, или 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее одно атом азота и 1 дополнительный гетероатом, выбранный из -NH, -O- или -S-, необязательно замещенное галогеном, R_{19} , $-OR_{19}$, $-COR_{19}$ или $-CO_2R_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в формуле (I). Кроме того, еще более предпочтительно, гетероциклильная группа представляет собой пиперидинильную (например, пиперидин-1-ил или пиперидин-4-ил) или пиперазинильную (например, пиперазин-1-ил) группу, необязательно замещенную галогеном, R_{19} , $-OR_{19}$, $-COR_{19}$ или $-CO_2R_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в формуле (I). Кроме того, еще более предпочтительно, гетероциклильная группа представляет собой пиперидинильную или пиперазинильную группу, необязательно замещенную галогеном или C_{1-6} алкилом (например, метилом). Кроме того, еще более предпочтительно, R_{12} представляет собой водород, R_{13} представляет собой этил и R_{15} представляет собой 4-метилпиперазин-1-ил. В частности, R_9 представляет собой

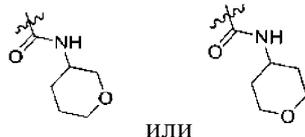


В предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} представляет собой водород и R_{13} представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} . Более предпочтительно R_{13} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} . Еще более предпочтительно, R_{13} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} . В этом варианте осуществления R_{15} предпочтительно представляет собой $-\text{OR}_{16}$ или $-\text{CO}_2\text{R}_{16}$ или $-\text{C}_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный $-\text{OR}_{19}$, где R_{16} и R_{19} являются такими, как определено в формуле (I). В частности, R_9 выбран из

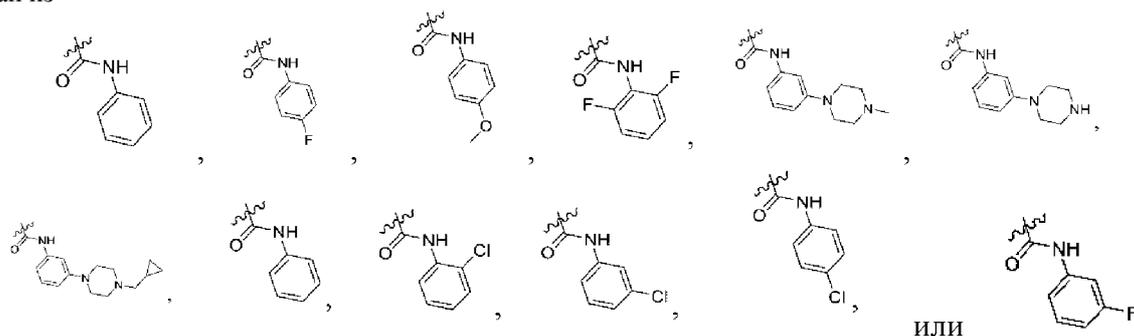




В предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} представляет собой водород, и R_{13} представляет собой 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, NH, S, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} . Более предпочтительно R_{13} представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O или NH, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} . Еще более предпочтительно R_{13} представляет собой тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} . В этом варианте осуществления R_{15} предпочтительно представляет собой галоген или $-\text{C}_{1-6}$ алкил. В частности, R_9 представляет собой



В предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} представляет собой водород, и R_{13} представляет собой арильную группу, выбранную из фенила и нафтаила, необязательно замещенную по меньшей мере одним заместителем R_{15} . В этом варианте осуществления R_{15} предпочтительно представляет собой галоген, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{OR}_{16}$ или гетероцикл, необязательно замещенный R_{19} или $-\text{OR}_{19}$, где R_{16} и R_{19} являются такими, как определено в формуле (I). В частности, R_9 выбран из



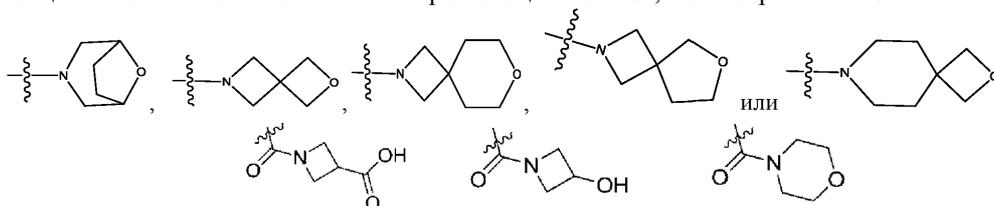
В предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членное насыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из $-\text{NH}$, $-\text{O}$ или $-\text{S}$, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

Более предпочтительно R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 0 дополнительных гетероатомов, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} . В частности, R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинильное, пирролидинильное, пиперидинильное, азепанильное или азоканильное кольцо, предпочтительно азетидинильное, пирролидинильное или пиперидинильное кольцо. В этом варианте осуществления R_{15} предпочтительно представляет собой галоген, $-\text{OR}_{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{16}$ или $-\text{C}_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный $-\text{OR}_{19}$, где R_{16} и R_{19} являются такими, как определено в формуле (I).

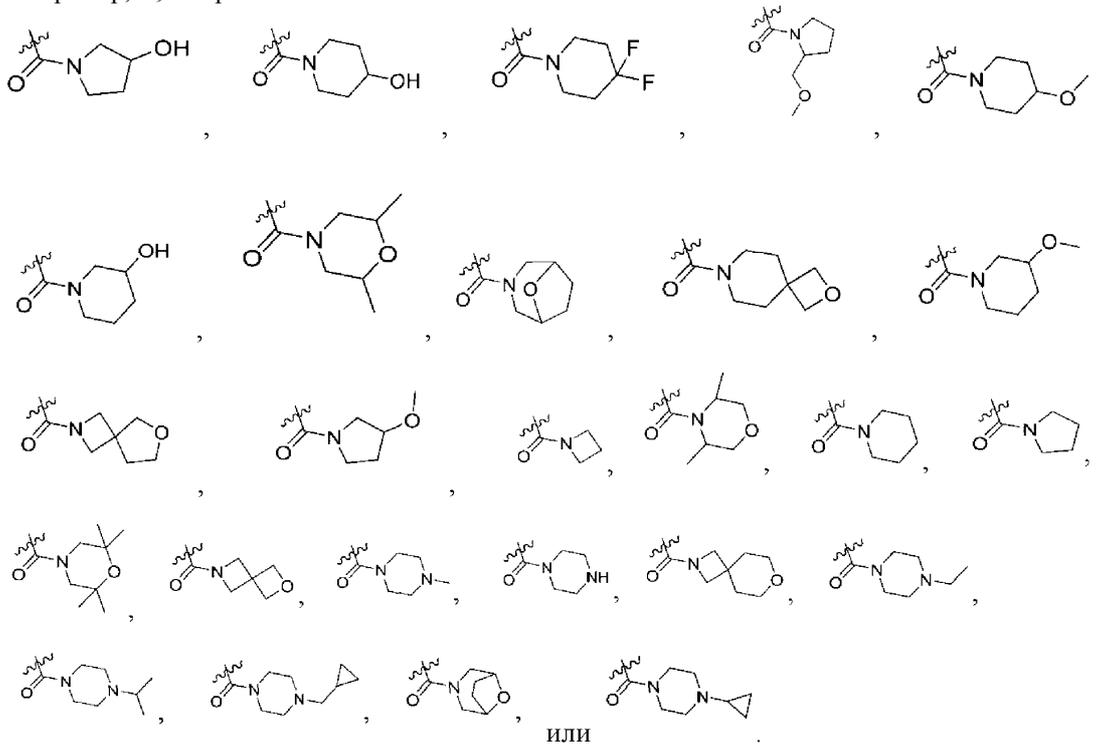
Более предпочтительно R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к

которому они присоединены, образуют 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 1 дополнительный гетероатом, выбранный из -NH-, -O-, -S-, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R₁₅. Еще более предпочтительно R₁₂ и R₁₃ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильное или пиперазинильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R₁₅. В этом варианте осуществления R₁₅ предпочтительно представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆алкил или циклоалкил, где каждый указанный C₁₋₆алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен R₁₉, -OR₁₉, -COR₁₉ или -CO₂R₁₉, где R₁₉ является таким, как определено в формуле (I).

Более предпочтительно R₉ представляет собой -CONR₁₂R₁₃, где R₁₂ и R₁₃ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-12-членное (например, 7-членное, 8-членное, 9-членное, 10-членное) насыщенное бициклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из -N-, -O- или -S-, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R₁₅. Еще более предпочтительно R₁₂ и R₁₃ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют бициклическое мостиковое или спиро-кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из -N-, -O- или -S-, и необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем R₁₅. Примеры бициклических мостиковых или спиро-колец включают, но не ограничиваются ими



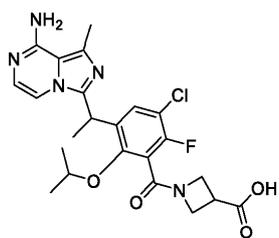
Например, R₉ выбран из



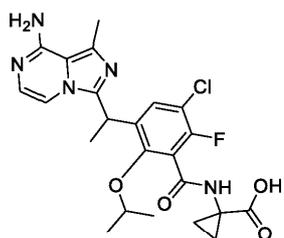
В варианте осуществления первого аспекта, R₁₀ представляет собой метокси, этокси, пропокси или изопропокси. Предпочтительно R₁₀ представляет собой изопропокси.

В варианте осуществления первого аспекта, где атом углерода, к которому присоединены R₃ и R₄, находится в (S)-конфигурации, когда R₃ и R₄ являются различными.

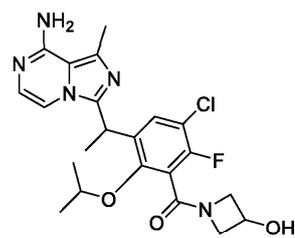
В варианте осуществления первого аспекта в настоящем изобретении раскрыто соединение, выбранное из



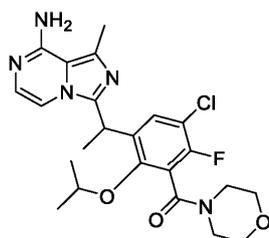
1



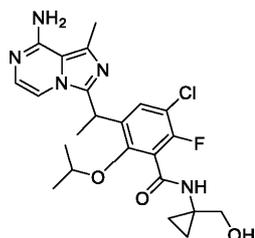
2



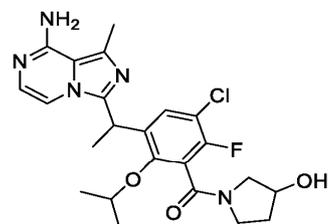
3



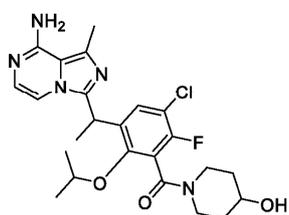
4



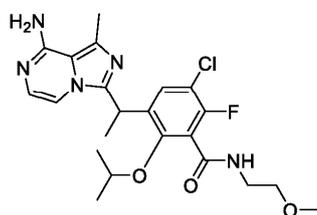
5



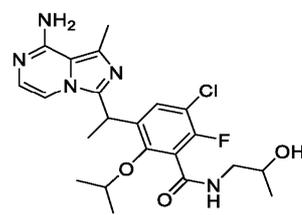
6



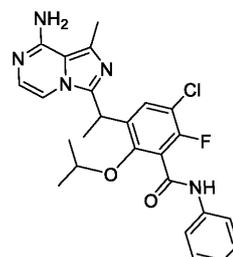
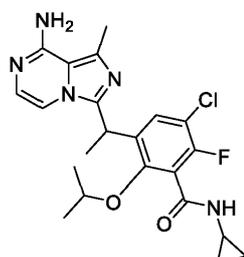
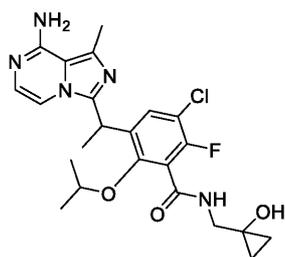
7



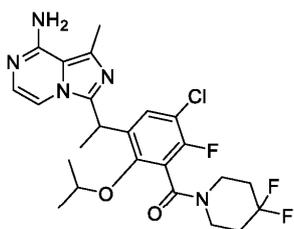
8



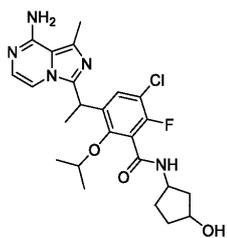
9



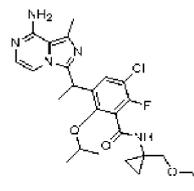
10



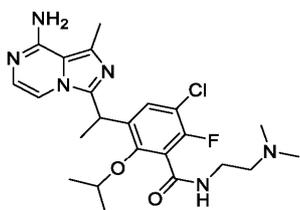
11



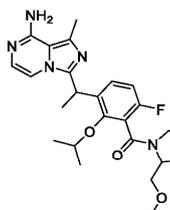
12



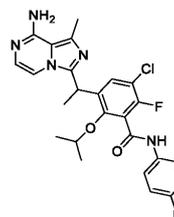
13



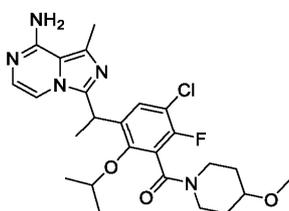
14



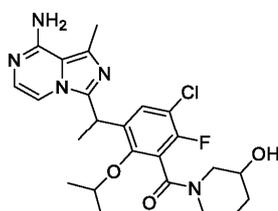
15



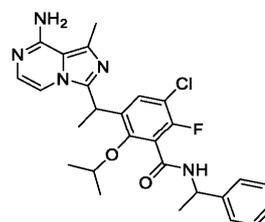
16



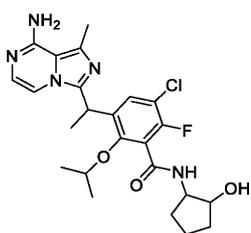
17



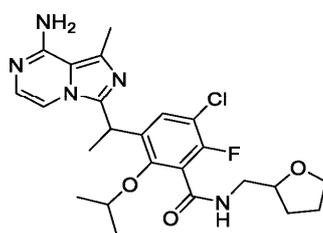
18



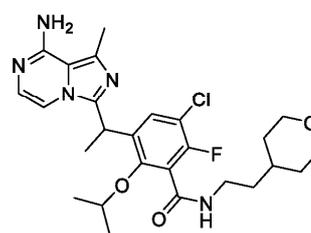
19



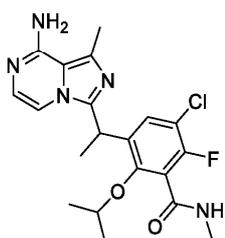
20



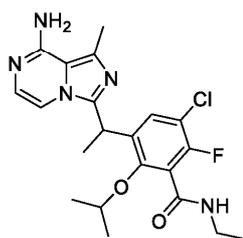
21



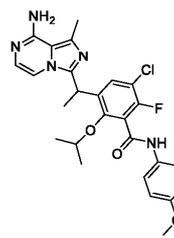
23



24



26



27

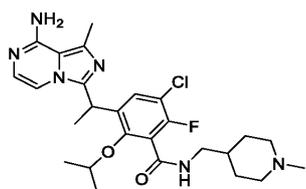


28

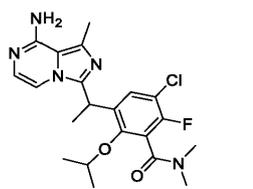


29

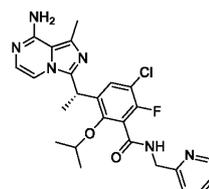




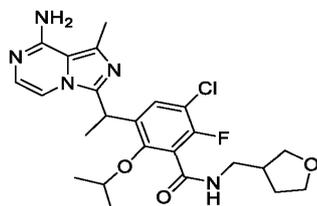
30



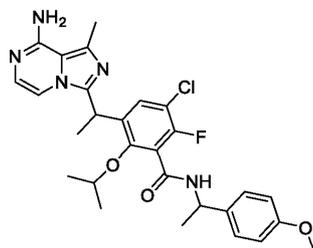
32



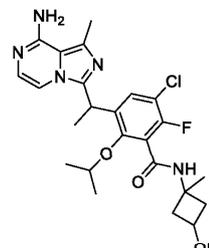
33



34



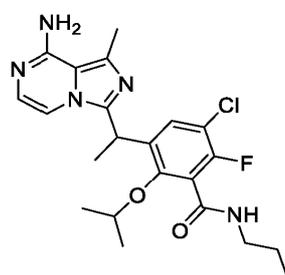
36



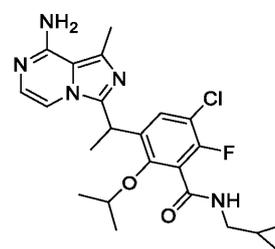
38



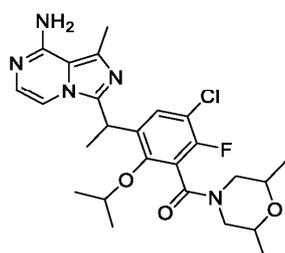
40



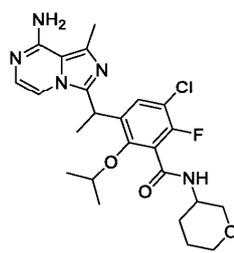
41



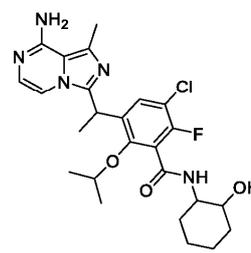
42



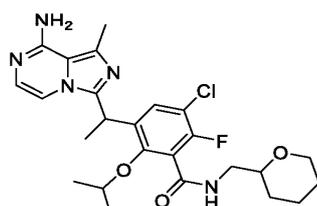
43



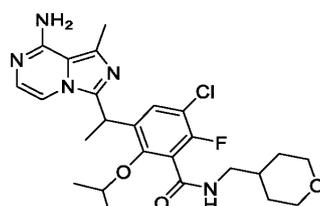
44



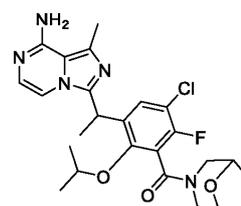
46



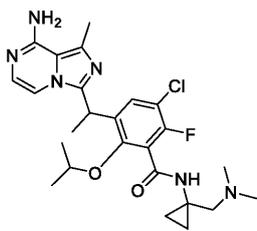
50



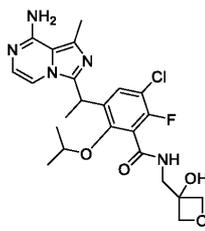
51



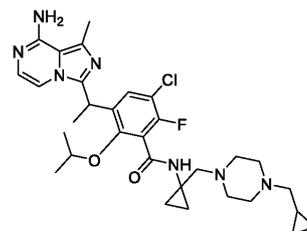
52



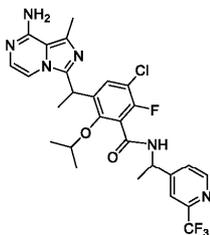
54



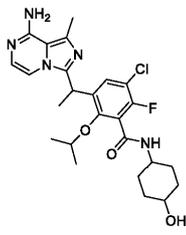
55



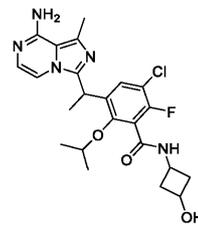
56



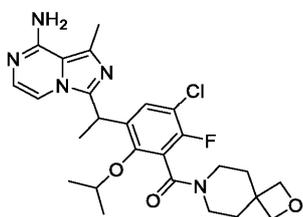
59



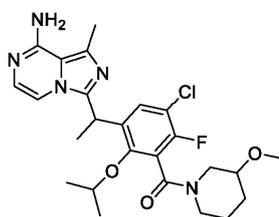
60



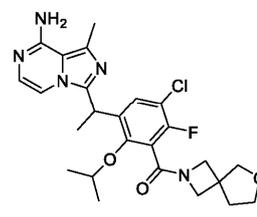
61



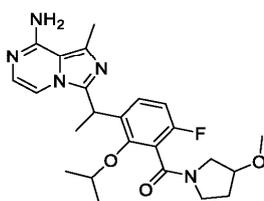
64



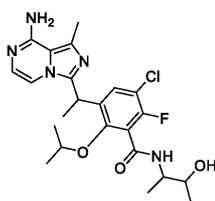
65



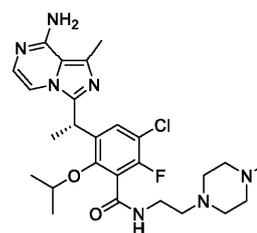
68



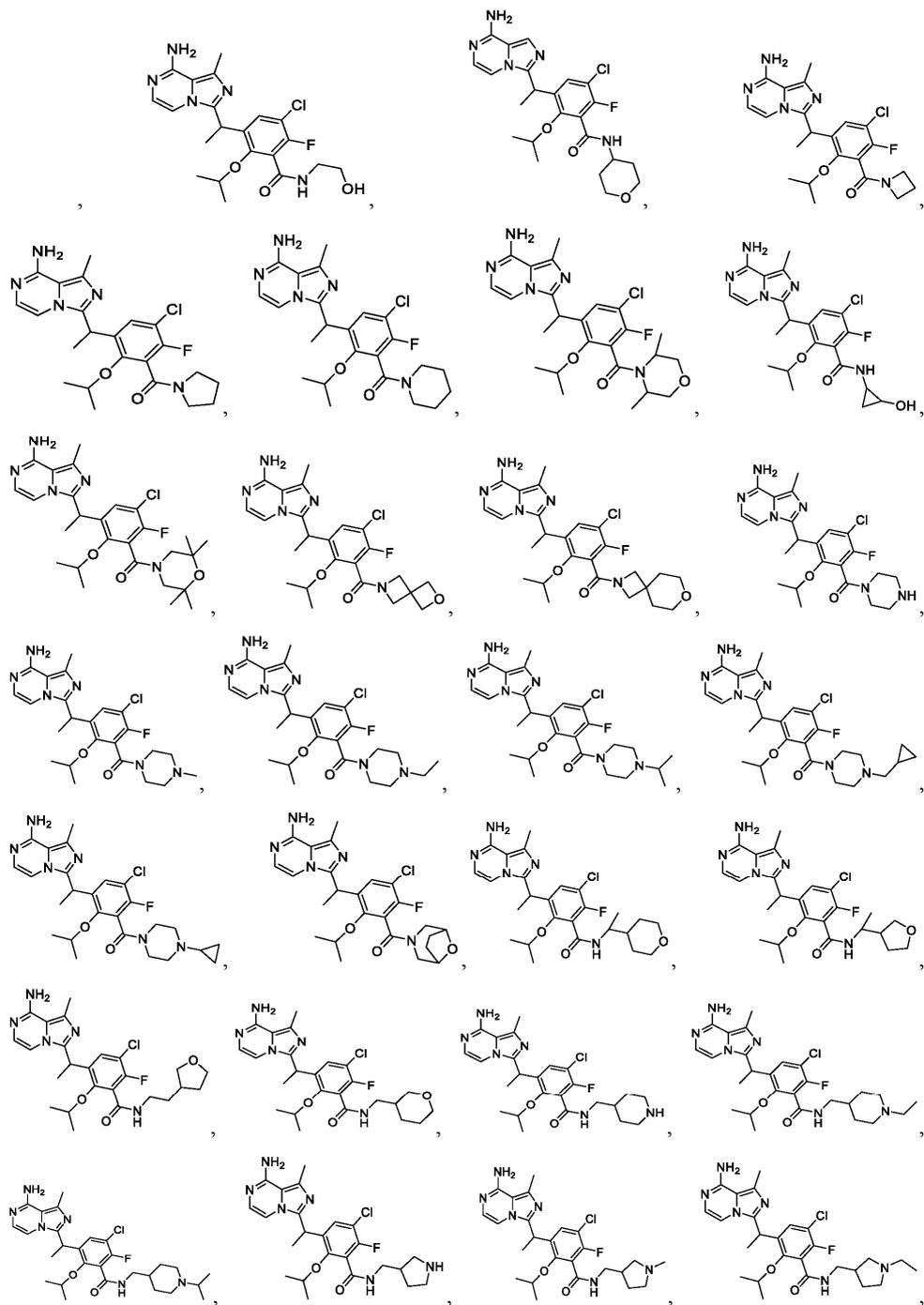
70

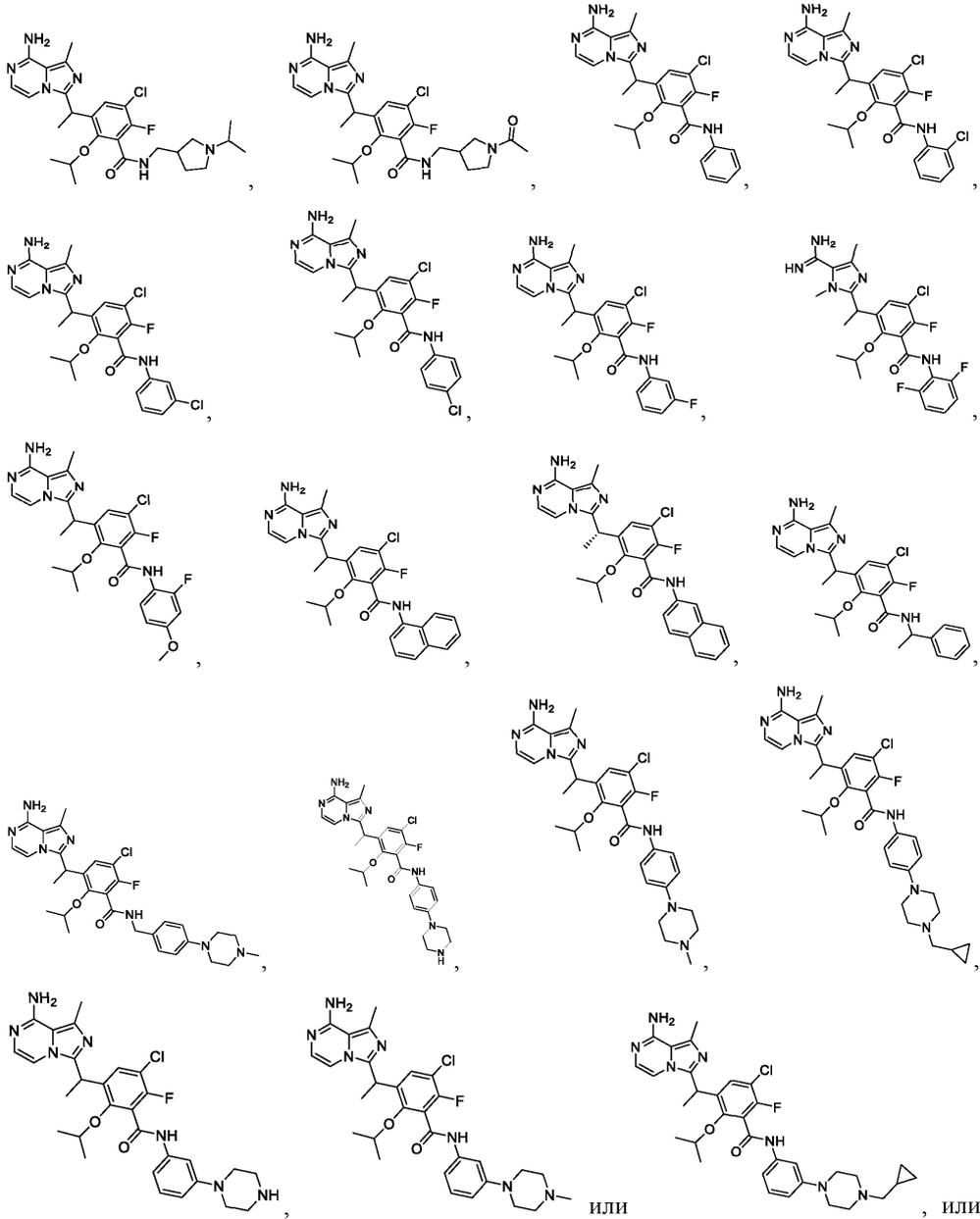


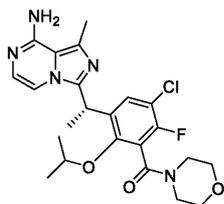
72



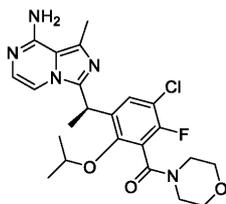
73



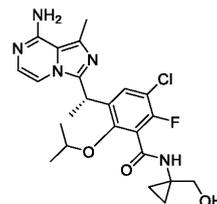




Соединение 4А или 4В



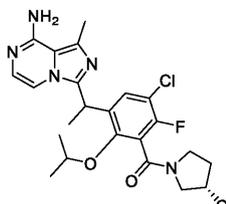
Соединение 4В или 4А



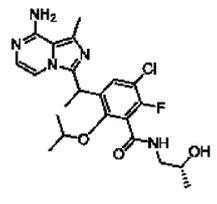
Соединение 5А



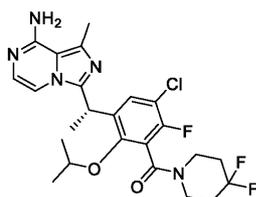
Соединение 5В



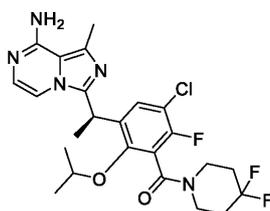
Соединение 6



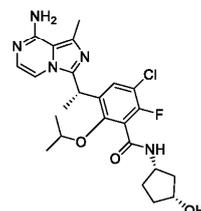
Соединение 9



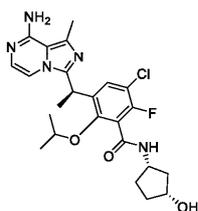
Соединение 13А или 13В



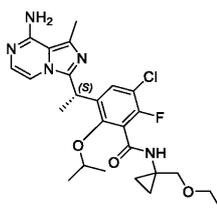
Соединение 13В или 13А



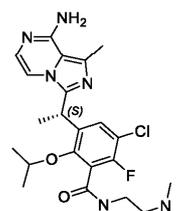
Соединение 14А или 14В



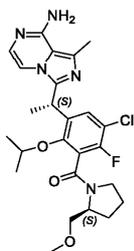
Соединение 14В или 14А



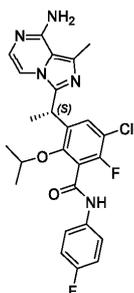
Соединение 15



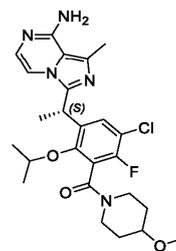
Соединение 16



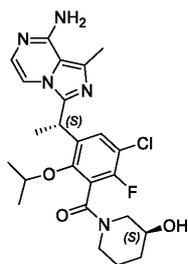
Соединение 17



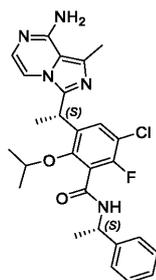
Соединение 18



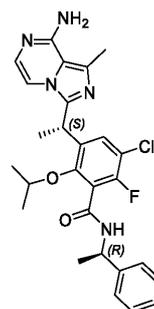
Соединение 19



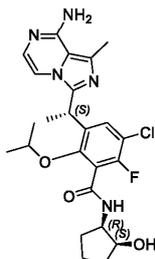
Соединение 20



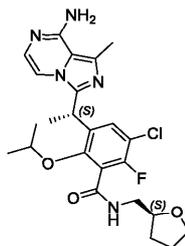
Соединение 21



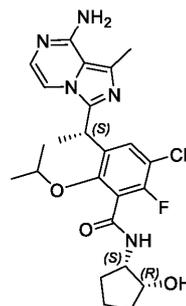
Соединение 22



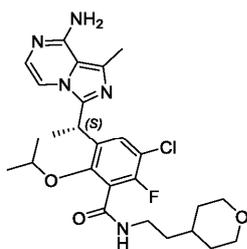
Соединение 23



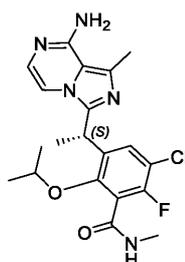
Соединение 24



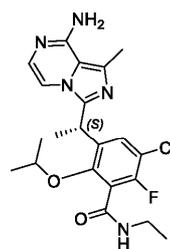
Соединение 25



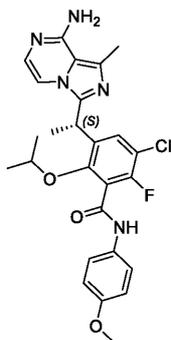
Соединение 26



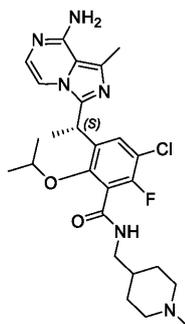
Соединение 27



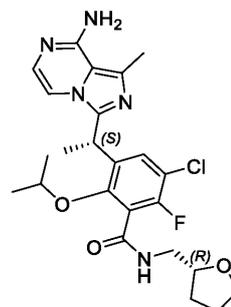
Соединение 28



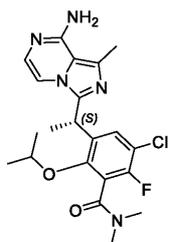
Соединение 29



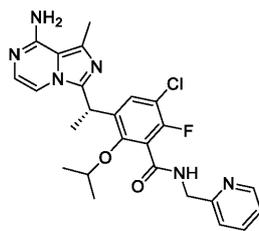
Соединение 30



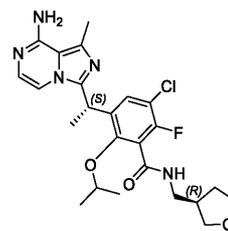
Соединение 31



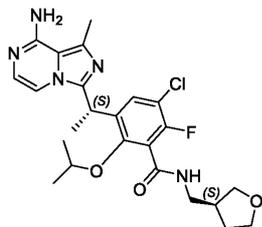
Соединение 32



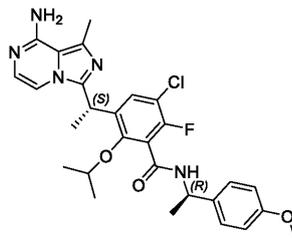
Соединение 33



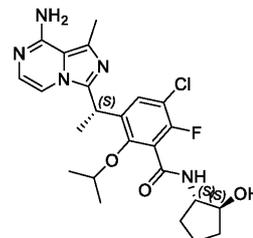
Соединение 34



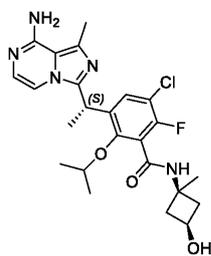
Соединение 35



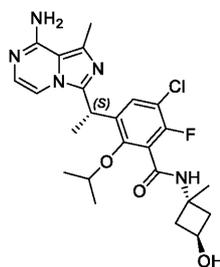
Соединение 36



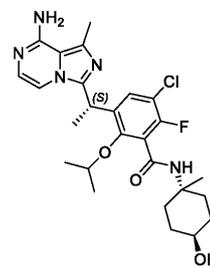
Соединение 37



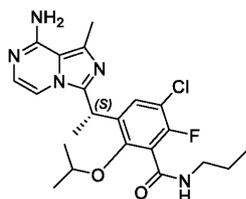
Соединение 38



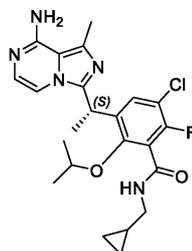
Соединение 39



Соединение 40



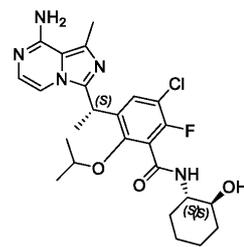
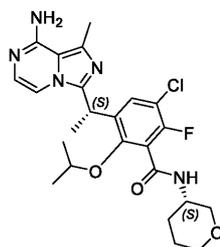
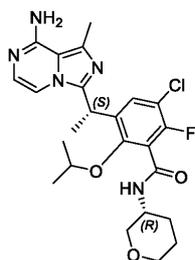
Соединение 41



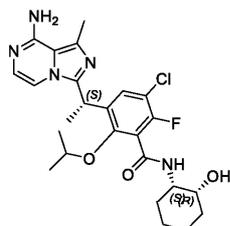
Соединение 42



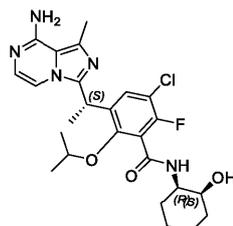
Соединение 43



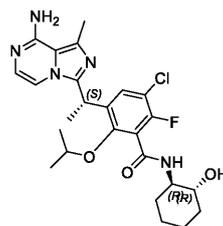
Соединение 44



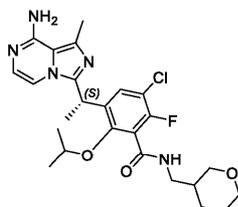
Соединение 45



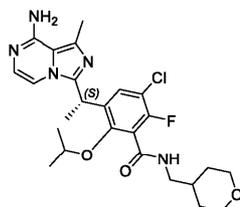
Соединение 46



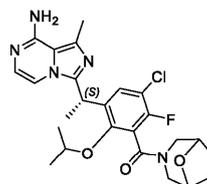
Соединение 47



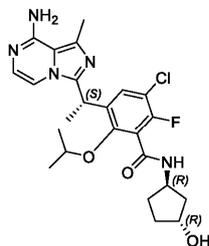
Соединение 48



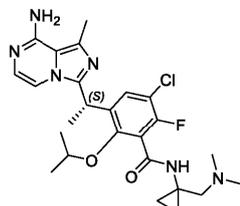
Соединение 49



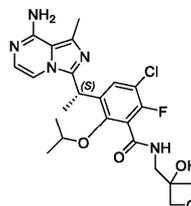
Соединение 50



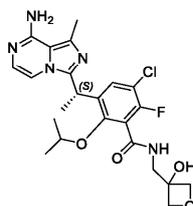
Соединение 51



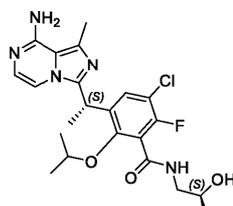
Соединение 52



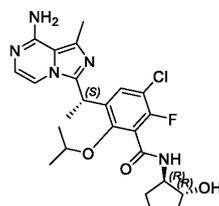
Соединение 53



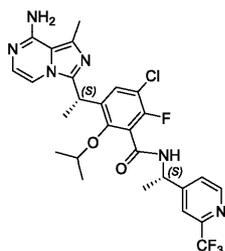
Соединение 54



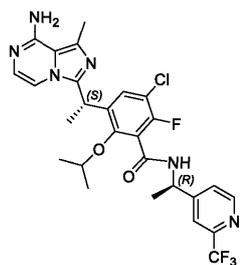
Соединение 55



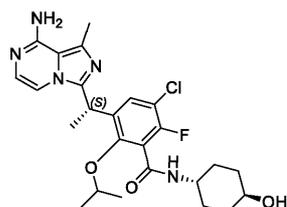
Соединение 56



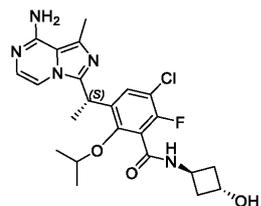
Соединение 57



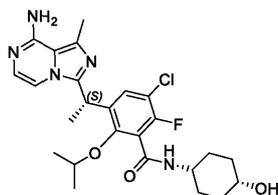
Соединение 58



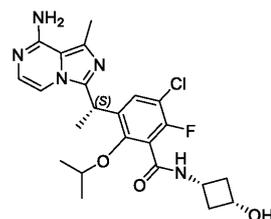
Соединение 59A



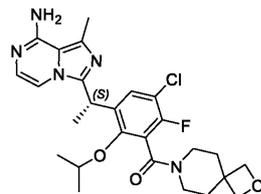
Соединение 59B



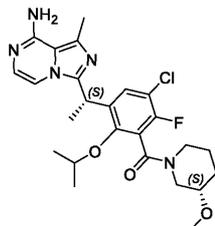
Соединение 60



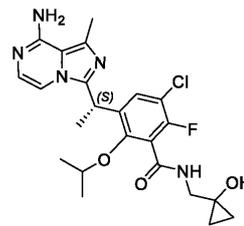
Соединение 61



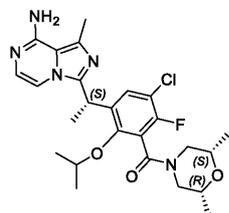
Соединение 62



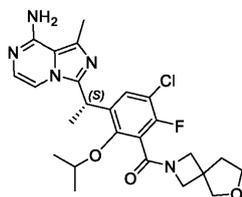
Соединение 63



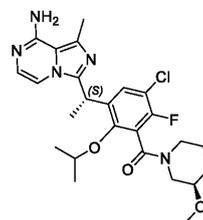
Соединение 64



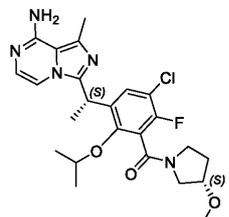
Соединение 65



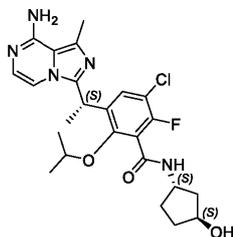
Соединение 66



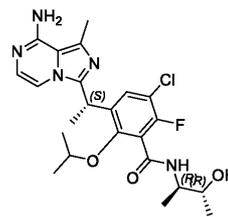
Соединение 67



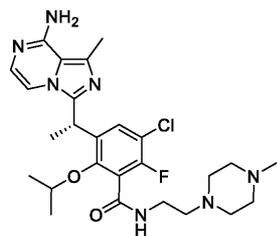
Соединение 68



Соединение 69



Соединение 70



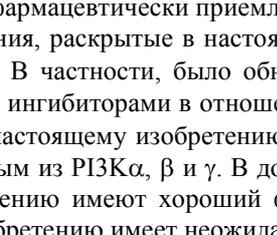
Соединение 71



Соединение 72



Соединение 73



или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, являются эффективными ингибиторами в отношении Р1ЗКδ. В частности, было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами в отношении Р1ЗКδ по сравнению с Р1ЗКα, β и/или γ. Более конкретно, соединения по настоящему изобретению показывают лучшую селективность в отношении Р1ЗКδ по сравнению с каждым из Р1ЗКα, β и γ. В дополнение к вышеуказанной селективности, соединения по настоящему изобретению имеют хороший фармакокинетический профиль. Например, соединение 73 по настоящему изобретению имеет неожиданный длительный период полужизни.

Во втором аспекте в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, раскрытое в настоящем изобретении или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В третьем аспекте в настоящем изобретении раскрыт способ лечения или профилактики следующих расстройств или заболеваний, чувствительных к ингибированию активности Р1ЗКδ, с применением соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой со-

ли, применение соединения, раскрытого в настоящем изобретении для получения лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства или заболевания, чувствительного к ингибированию активности Р1ЗКδ; и соединение, раскрытое в настоящем изобретении или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или профилактики расстройства или заболевания, чувствительного к ингибированию активности Р1ЗКδ, где расстройство или заболевание представляет собой воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или рак. В некоторых вариантах осуществления расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, пузырчатки, мембранозной нефропатии, острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфолейкоза (CLL), неходжкинской лимфомы (NHL), хронического миелоидного лейкоза (CML), множественной миеломы (MM), волосатоклеточного лейкоза, мантийноклеточной лимфомы (MCL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), фолликулярной лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы, экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-подобных клеток (ABC) или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из В-клеток герминативного центра (GCB), Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы, миелодиспластического синдрома (MDS), миелопролиферативного заболевания (MPD) макроглобулинемии Вальденстрёма (WM), рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака простаты, рака почки, печеночноклеточного рака, рака легких, рака яичников, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринного рака, рака ЦНС (центральная нервная система), рака головного мозга, рака кости, саркомы мягких тканей, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака толстой кишки, миастении гравис, ревматоидного артрита (RA), острого рассеянного энцефаломиелита, рассеянного склероза (MS), синдрома Шегрена, астмы, псориаза, хронической обструктивной болезни легких или волчанки.

Определения.

Следующие термины имеют указанные значения по всему описанию:

В контексте настоящего документа, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа слов включают в себя соответствующие им формы множественного числа, если контекст явно не подразумевает иное.

Термин "или" употребляют в значении и используют взаимозаменяемо с термином "и/или", если контекст явно не подразумевает иное.

Термин "алкил" в данном описании относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, содержащих от 1 до 18, например, от 1 до 12, дополнительно, например от 1 до 10, еще, например, от 1 до 8 или от 1 до 6, или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆алкил), включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил или н-пропил ("n-Pr"), 2-пропил или изопропил ("i-Pr"), 1-бутил или н-бутил ("n-Bu"), 2-метил-1-пропил или изобутил ("i-Bu"), 1-метилпропил или s-бутил ("s-Bu"), 1,1-диметилэтил или трет-бутил ("t-Bu"), 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил и 3,3-диметил-2-бутил группы.

Термин "галоген" в данном описании относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I).

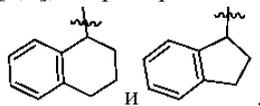
Термин "галогеналкил" в данном описании относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены одним или более атомами галогенов, такими как фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I). Примеры галогеналкила включают галоген-C₁₋₈алкил, галоген-C₁₋₆алкил или галоген-C₁₋₄алкил, но не ограничиваются ими -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CCl₂, CF₃ и тому подобное.

Термин "алкенил" в данном описании относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащей по меньшей мере одну С=C двойную связь и от 2 до 18, например от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкенильной группы, например C₂₋₆алкенила, включают, но не ограничиваются ими, этенил или винил, проп-1-енил, проп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил и гекса-1,3-диенил группы.

Термин "алкинил" в данном описании относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородной группы, содержащей по меньшей мере одну тройную связь С≡С и от 2 до 18, например от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкинильной группы, например C₂₋₆алкинила, включают, но не ограничиваются ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил (пропаргил), 1-бутинил, 2-бутинил и 3-бутинил группы.

Термин "алкилокси" в данном описании относится к алкильной группе, как определено выше, связанной с кислородом, представленной -Оалкилом. Примеры алкилокси, например, C₁₋₆алкилокси или C₁₋₄алкилокси, включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси и тому подобное.

Термин "циклоалкил" в данном описании относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных и частично ненасыщенных циклических углеводородных групп, включающих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы. Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например от 3 до 10, дополнительно, например, от 3 до 8, дополнительно, например, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Кроме того, например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например от 3 до 10, дополнительно, например, от 3 до 8, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексаденил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецил группы. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C_{3-8} циклоалкила, включают, но не ограничиваются ими, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную и циклооктильную группы. В предпочтительном варианте осуществления, циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C_{3-6} циклоалкил), включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, имеющие от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных в виде бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем или в виде мостикового бициклического кольца, выбранного из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают те, которые расположены в виде бициклического кольца, выбранного из кольцевых систем [5,6] и [6,6], например



где волнистые линии указывают точки присоединения. Кольцо может быть насыщенным или иметь по меньшей мере одну двойную связь (то есть частично ненасыщенным), но не является полностью конъюгированным и не является ароматическим, как ароматический в контексте настоящего документа.

Термин "арил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе, выбранной из:

- a) 5- и 6-членные карбоциклические ароматические кольца, например фенил;
- b) бициклические кольцевые системы, такие как 7-12-членные бициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, нафтил и инданил, и,
- c) трициклические кольцевые системы, такие как 10-15-членные трициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуоренил.

Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" употребляются взаимозаменяемо в контексте настоящего документа. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое углеводородное кольцо имеет от 5 до 10 атомов углерода, образующих кольцо (то есть C_{5-10} арил). Примеры моноциклического или бициклического ароматического углеводородного кольца включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, антраценил, фенантренил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления ароматическое углеводородное кольцо представляет собой нафталиновое кольцо (нафт-1-ил или нафт-2-ил) или фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

Термин "гетероарил" в данном описании относится к группе, выбранной из:

- a) 5-, 6- или 7-членные ароматические моноциклические кольца, содержащие по меньшей мере один гетероатом, например от 1 до 4 или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 2, гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O) в качестве кольцевого атома(ов), а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод,
- b) 8-12-членные бициклические кольца, содержащие по меньшей мере один гетероатом, например от 1 до 4 или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, или в других вариантах осуществления 1 или 2, гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве кольцевого атома(ов), причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце, и
- c) 11-14-членные трициклические кольца, содержащие по меньшей мере один гетероатом, например от 1 до 4 или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, или в других вариантах осуществления 1 или 2, гетероатомов, выбранных из N, O, и S в качестве кольцевого атома(ов), причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

В предпочтительном варианте осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, вклю-

чая, но не ограничиваясь ими, пиридинил, изоксазолил и оксазолил.

Когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются соседними друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного кольцевого члена, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце(х) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" используются взаимозаменяемо по всему описанию в данном документе. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-образующие кольцо члены с 1, 2, 3 или 4 гетероатомными кольцевыми членами, независимо выбранными из азота (N), серы (S) и кислорода (O), а остальные члены кольца представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, которое является моноциклическим и которое имеет 1 или 2 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, которое является бициклическим и имеет 1 или 2 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Примеры гетероарильной группы или моноциклического или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают (но не ограничиваются ими) (как пронумеровано от положения связи, которому присвоен приоритет 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пирозинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (такой как 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, тиенил (такой как тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазинил, бензотиенил, фурил или фуранил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, оксадиазолил (такой как 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), фталазинил, пирозинил, пиридазинил, пирролил, триазалил (такой как 1,2,3-триазалил, 1,2,4-триазалил или 1,3,4-триазалил), хиолинил, изохиолинил, пиразолил, пирролопиридинил (такой как 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (такой как 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил), бензоксазолил (такие как бензо[*d*]оксазол-6-ил), птеридинил, пуринил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тиа-2,3-диазолил, 1-тиа-2,4-диазолил, 1-тиа-2,5-диазолил, 1-тиа-3,4-диазолил, фуразанил (такие как фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксазолил, нафтиридинил, фуropyридинил, бензотиазолил (такой как бензо[*d*]тиазол-6-ил), индазолил (такой как 1Н-индазол-5-ил) и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин.

Термин "гетероциклический" или "гетероцикл" или "гетероциклил" в данном описании относится к кольцу, выбранному из 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членных моноциклических, бициклических и трициклических, насыщенных и частично ненасыщенных колец, содержащих по меньшей мере один атом углерода, в дополнение к по меньшей мере одному гетероатому, например от 1 до 4 гетероатомов, дополнительно, например от 1 до 3, или дополнительно, например 1 или 2 гетероатомам, выбранным из азота (N), серы (S), кислорода (O), -SO- или -SO₂- в качестве кольцевого атома(ов).

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое кольцо по меньшей мере с одним гетероатомом, выбранным из N, O и S. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один гетероатом азота. Типичная гетероциклическая группа представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил и азоканил. В другом варианте осуществления гетероциклическая группа представляет собой 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один атом азота и 1 дополнительный гетероатом, выбранный из -NH-, -O-, -S-, -SO- или -SO₂-. Типичная гетероциклическая группа представляет собой морфолино, морфолинильное или пиперазинильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 7-12-членное насыщенное бициклическое кольцо, содержащее один атом азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из -NH-, -O-, -S-, -SO- или -SO₂-. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой бициклическое мостиковое или спиро-кольцо.

Термин "гетероцикл" в настоящем документе также относится к 5-7-членному гетероциклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, конденсированное с 5-, 6- и/или 7-членным циклоалкилом, карбоциклическим ароматическим или гетероароматическим кольцом, при условии, что точка присоединения находится в гетероциклическом кольце, когда гетероциклическое кольцо конденсировано с карбоциклическим ароматическим или гетероароматическим кольцом, и что точка присоединения может быть в циклоалкильном или гетероциклическом кольце, когда гетеро-

циклическое кольцо конденсировано с циклоалкилом. "Гетероцикл" в данном описании также относится к алифатическому спиро-кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, при условии, что точка присоединения находится на гетероциклическом кольце. Кольца могут быть насыщенными или иметь по меньшей мере одну двойную связь (то есть частично ненасыщенную). Гетероцикл может быть замещен оксо. Точкой присоединения может быть углерод или гетероатом в гетероциклическом кольце. Гетероцикл не является гетероарилом, в контексте настоящего документа. В предпочтительном варианте осуществления гетероцикл представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, включая, но не ограничиваясь ими, пирролил, дигидропиридин, морфолино, морфолинил и тетрагидропиранил.

Примеры гетероцикла включают, но не ограничиваются ими (как пронумеровано от положения связи, которому присвоен приоритет 1) 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 2,4-имидазолидинил, 2,3-пиразолидинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2,5-пиперазинил, пиранил, морфолинил, морфолино, 2-морфолинил, 3-морфолинил, оксиранил, азиридинил, тириранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2-дितिэтанил, 1,3-дितिэтанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепанил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дителиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепанил, 1,4-дителианил, 1,4-азателианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротииенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дителианил, дителиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил, 1,1-диоксотииоморфолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил и азабицикло[2.2.2]гексанил. Замещенный гетероцикл также включает кольцевую систему, замещенную одной или более оксогруппами, такими как пиперидинил-N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут содержать асимметрический центр и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. "Энантиомеры" относятся к двум стереоизомерам соединения, которые представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения. Когда соединения, раскрытые в настоящем изобретении имеют два или более асимметрических центра, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Предполагается включение в объем изобретения всех таких возможных стереоизомеров, как по существу чистых разделенных энантиомеров и их рацемических смесей, так и смесей диастереомеров. Предполагается, что все стереоизомеры соединений, раскрытых в настоящем изобретении и/или их фармацевтически приемлемые соли включены в объем изобретения. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Когда изомерная композиция не указана, включены все возможные изомеры.

Термин "по существу чистый", в контексте настоящего документа, означает, что целевой стереоизомер содержит не более 35%, например не более 30%, дополнительно, например, не более 25%, еще, например, не более 20 мас.% любого другого стереоизомера(ов). В некоторых вариантах осуществления термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10%, например, не более 5%, например, не более 1 мас.% любого другого стереоизомера(ов).

Когда соединения по настоящему изобретению содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, подразумевается, что такие двойные связи включают как E, так и Z геометрические изомеры.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению, которые могут существовать с различными точками присоединения водорода, относятся к таутомерам. Например, соединения, включающие карбонильные $-CH_2C(O)-$ группы (кетотомы), могут подвергаться таутомерии с образованием гидроксильных $-CH=C(OH)-$ групп (енольных форм). Как кето, так и енольные формы, как по отдельности, так и их смеси, также включены в объем изобретения, когда это применимо.

Может быть преимуществом отделять продукты реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Желаемые продукты каждом этапе или серии этапов разделяют и/или очищают (далее разделяют) до желаемой степени гомогенности способами, известными в данной области техники. Обычно такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество способов, включая, например: с обращенной фазой и нормальной фазой, эксклюзионную, ионнообменную, способы и приборы для жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления, мелкомасштабную аналитическую, с псевдодвижущимся слоем ("SMB") и препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также способы мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники может применять способы, наиболее вероятные для достижения желаемого разделения.

Термин "диастереомеры" относится к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или

фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров до соответствующих чистых энантиомеров. Энантиомеры также могут быть разделены с применением колонки хиральной ВЭЖХ (Высокоэффективная жидкостная хроматография).

Один стереоизомер, например, по существу чистый энантиомер, может быть получен путем разделения рацемической смеси с применением способа, такого как образование диастереомеров, с применением оптически активных разделяющих агентов [Eliel E. and Wilen S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller C.H. et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302]. Рацемические смеси хиральных соединений по настоящему изобретению могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными производными реагентов, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См.: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

"Фармацевтически приемлемые соли" относятся к тем солям, которые с медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного и соответствуют разумному соотношению выгода/риск. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений по настоящему изобретению или отдельно путем взаимодействия функционального свободного основания с подходящей органической кислотой или путем взаимодействия кислотной группы с подходящим основанием.

Кроме того, если соединение по настоящему изобретению получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, такую как фармацевтически приемлемая соль присоединения, то она может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными способами получения соли присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные способы синтеза, которые можно применять без чрезмерных экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Как определено в настоящем документе, "его фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения формулы (I) и соли стереоизомеров соединения формулы (I), такие как соли энантиомеров и/или соли диастереомеров.

Термины "введение", "лечение" и "обработка" в данном документе применительно к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости, означают контакт экзогенного фармацевтического средства, терапевтического, диагностического агента или композиции и животного, человека, субъекта, клетки, ткани, органа или биологической жидкости. Обработка клетки включает в себя контакт реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, где жидкость контактирует с клеткой. Термины "введение" и "обработка" также означают обработку *in vitro* и *ex vivo*, например, клетки, реагентом, диагностическим соединением, связующим соединением или другой клеткой. Термин "субъект" в данном документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку, кролика) и наиболее предпочтительно человека.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение, которое при введении субъекту для лечения заболевания, или по меньшей мере к одному из клинических симптомов заболевания или расстройства, достаточно, чтобы повлиять на такое лечение заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта и/или массы тела подлежащего лечению субъекта. Подходящее количество в любом данном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено с помощью рутинных экспериментов. В некоторых вариантах осуществления "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одного его стереоизомера и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, раскрытой в настоящем изобретении, эффективное для "лечения", как определено выше, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинированной терапии "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству комбинированных объектов для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

Термин "по меньшей мере один заместитель", раскрытый в настоящем документе, включает, например, от 1 до 5, например от 1 до 4, дополнительно 1, 2 или 3 заместителя, при условии, что позволяет валентность. Например, "по меньшей мере один заместитель R₁₅" по настоящему изобретению включает от 1 до 4, например от 1 до 3, дополнительно 1 или 2 заместителя, выбранных из списка R₁₅, как определено в данном документе.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению может быть введена путем перорального, ингаляционного, ректального, парентерального или местного введения субъекту, нуждающемуся в этом. Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь обычную твердую форму, такую как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и тому подобное, жидкую форму, такую как водная или масляная суспензия, или другую жидкую форму, такую как сироп, раствор, суспензия или тому подобное, для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок или тому подобное. Предпочтительно форму фармацевтической композиции выбирают из таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, суппозитория, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может представлять собой форму для однократного введения с точной дозировкой. Кроме того, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все составы фармацевтической композиции по настоящему изобретению могут быть получены обычными способами в области фармацевтики. Например, активный ингредиент можно смешать с одним или более эксципиентами, чтобы затем получить желаемую композицию. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к обычным фармацевтическим носителям, подходящим для желаемого фармацевтического состава, например: разбавитель, носитель, такой как вода, различные органические растворители и т.д., наполнитель, такой как крахмал, сахароза и т.д., связующее вещество, такое производное целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП), смачивающий агент, такой как глицерин, разрыхлитель, такой как агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия, усилитель абсорбции, такой как четвертичное аммониевое соединение, поверхностно-активное вещество, такое как гексадеканол, абсорбирующий носитель, такой как каолин и мыльная глина, смазывающее вещество, такое как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как децентрализованный агент, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, буферный агент, усилитель проницаемости, полимер, ароматические вещества, подсластитель и краситель.

Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, болезни, симптомам или показаниям и может быть взаимозаменяемым с термином "расстройство" или "состояние".

Во всем настоящем описании и последующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, термин "содержать" и варианты, такие как "содержит" и "содержащий", предназначены для указания присутствия последующих признаков, но не исключают наличие или добавление одного, или более других признаков. Термин "содержащий", в контексте настоящего документа, может быть заменен термином "состоящий", "включающий" или иногда "имеющий".

Во всем настоящем описании и последующей формуле изобретения, термин "C_{n-m}" обозначает диапазон, который включает в себя конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают число атомов углерода. Примеры включают C₁₋₈, C₁₋₆ и тому подобное.

Если специально не определено где-либо еще в настоящем документе, все другие технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, общепринятое для специалиста в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Общий синтез.

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, могут быть получены с применением известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакция получения соединений, описанных в настоящем документе, может быть проведена в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут по существу не вступать в реакцию с исходными материалами, промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, например, при температурах, которые могут отличаться от температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или смеси растворителей.

Выбор подходящей защитной группы может быть легко определен специалистом в данной области техники.

Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как ЯМР (ядерный магнитный резонанс), УФ (Ультрафиолетовая спектроскопия), ВЭЖХ, ЖХ-МС Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией и ТСХ (Тонкослойная хроматография). Соединения могут быть очищены различными способами, включая ВЭЖХ и хроматографию на силикагеле с нормальной фазой.

Хиральную аналитическую ВЭЖХ применяют для анализа времени удерживания различных хи-

ральных примеров, условия разделяют на способы, как показано ниже, в соответствии с колонкой, подвижной фазой, применяемой порцией растворителя.

Способ А

Колонка	CHIRAL CEL OD-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (этилацетат) (0,1 % ДЭА) = 90:10
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ В

Колонка	CHIRAL CEL OD-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 85:15
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ С

Колонка	CHIRAL PKA IA
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 85:15
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ D

Колонка	CHIRAL PKA IA
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 90:10
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ Е

Колонка	CHIRAL PKA AS-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 85:15
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ F

Колонка	CHIRAL PKA AS-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 90:10
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ G

Колонка	CHIRAL PKA AS-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 95:05
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35°С

Способ H

Колонка	CHIRAL CEL OD-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 95:05
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ I

Колонка	CHIRAL PKA AD-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 90:10
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ J

Колонка	CHIRAL PKA IA
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 80:20
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

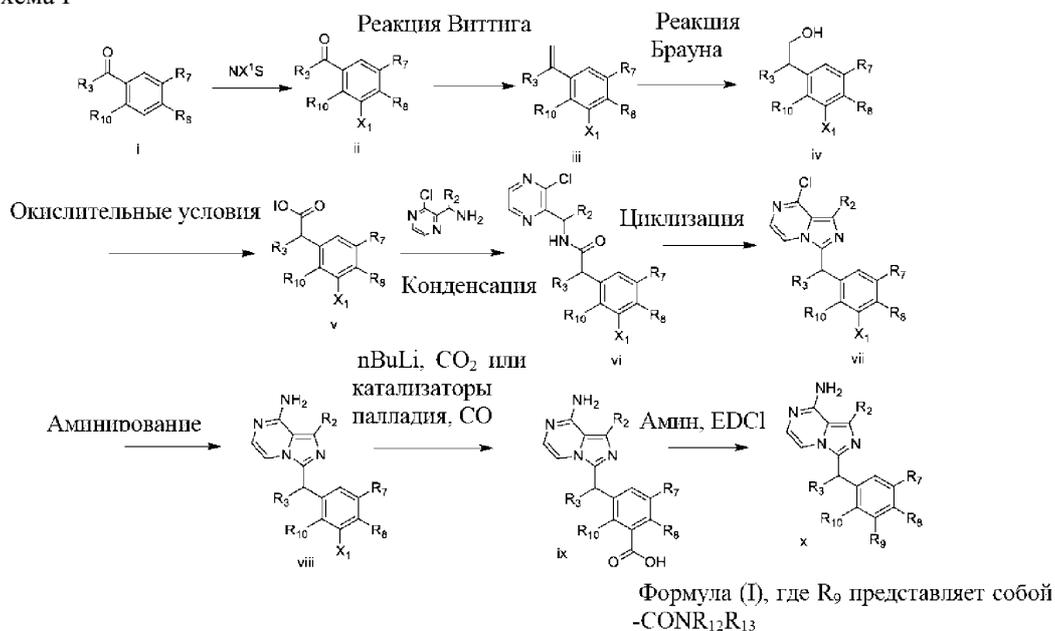
Способ К

Колонка	CHIRAL CEL OD-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 80:20
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

Способ L

Колонка	CHIRAL PKA AS-H
Размер колонки	4,6 см × 150 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH (0,1 % ДЭА) = 92:08
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	35 °С

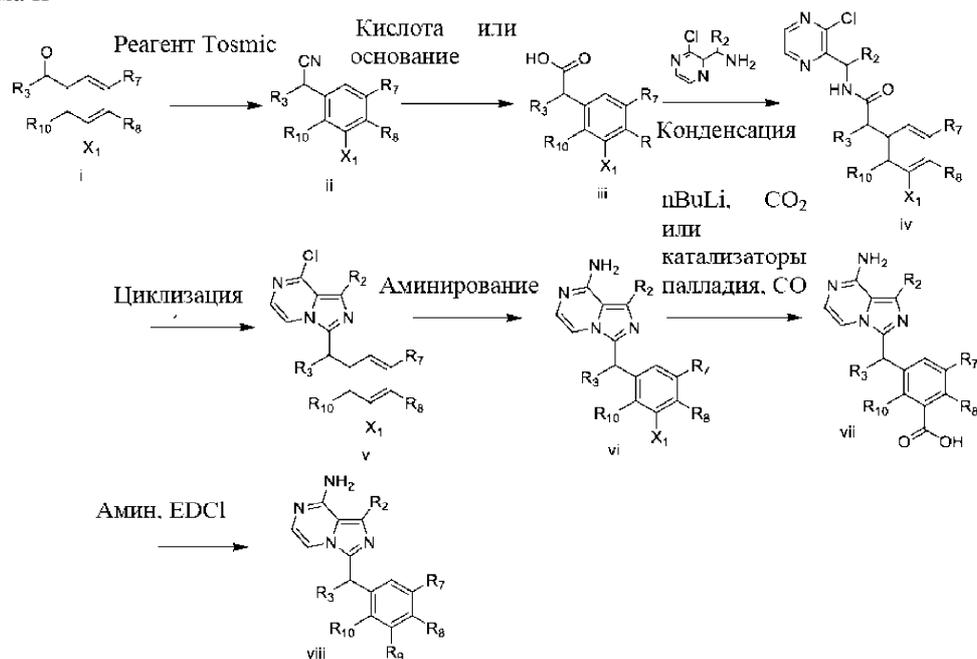
Схема I



EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид

Например, соединения формулы (I), где R₉ представляет собой -CONR₁₂R₁₃, могут быть получены, как показано на схеме I. Соединение (i) может быть галогенировано с N-хлорсукцинамидом, N-бромсукцинамидом или N-йодосукцинамидом с получением соединения (ii) где X¹=Cl, Br или I соответственно. Затем проводят реакцию Виттига из соединения (ii) в стандартных условиях (например, Ph₃PCH₃Br/nBuLi или другие основания, такие как NaH), с получением соединения (iii), которое проводят в стандартных условиях реакции Брауна, с применением NH₃/H₂O₂, чтобы получить соединение (iv) которое окисляют непосредственно с помощью NaClO/NaClO₂ или реагента Джонса с получением кислотного соединения (v), соединение (v) применяют для конденсации в условиях HOBt (Гидроксibenзотриазол) или EDCI с подходящим амином по схеме I для получения соединения (vi), которое циклизировали непосредственно Tf₂O (Трифторметансульфоновый ангидрид) или POCl₃ с получением соединения (vii). Аминирование соединения (vii) с получением соединения (viii), которое применяли для введения CO₂ или CO в условиях nBuLi или катализаторов палладия, с получением соединения (ix). Соединение (ix) затем подвергают взаимодействию с различными аминами в присутствии HOBt/EDCI с получением соединения (x) (то есть формулы (I), где R₉ представляет собой -CONR₁₂R₁₃).

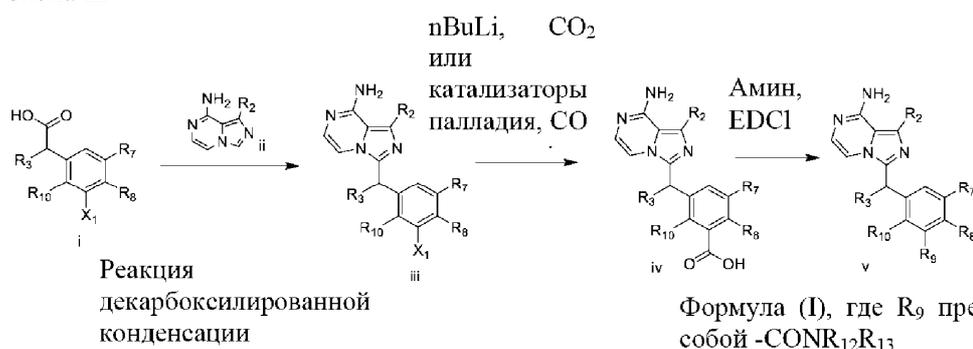
Схема II



Формула (I), где R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$

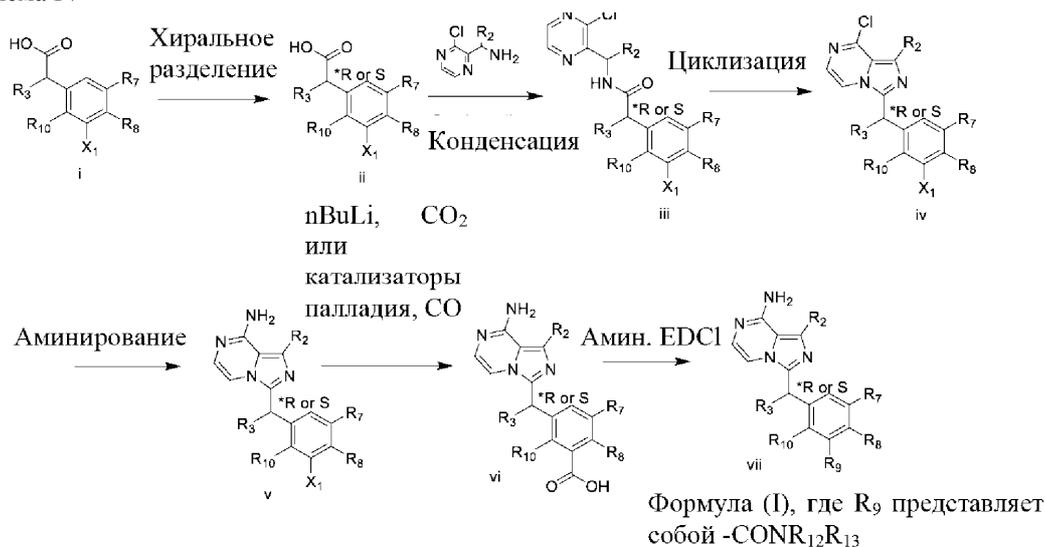
Соединения формулы (I), где R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, также можно получить путем, представленным на схеме II. Соединение (i) можно превратить в соединение (ii) с применением реагента Tosmic с последующим гидролизом в кислых или щелочных условиях с получением соединения (iii), которое применяют для конденсации в условиях HOBt или EDCI с получением соединения (iv). Соединение (iv) затем подвергают циклизации в условиях Tf_2O или POCl_3 с получением соединения (v). Аминирование соединения (v) дает соединение (vi), которое проводят с применением CO_2 и литиевым реагентом или CO и катализаторов палладия, чтобы получить соединение (vii), которое применяют для конденсации с различными аминами с получением соединения (viii) (т.е. формулы (I) где R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$).

Схема III



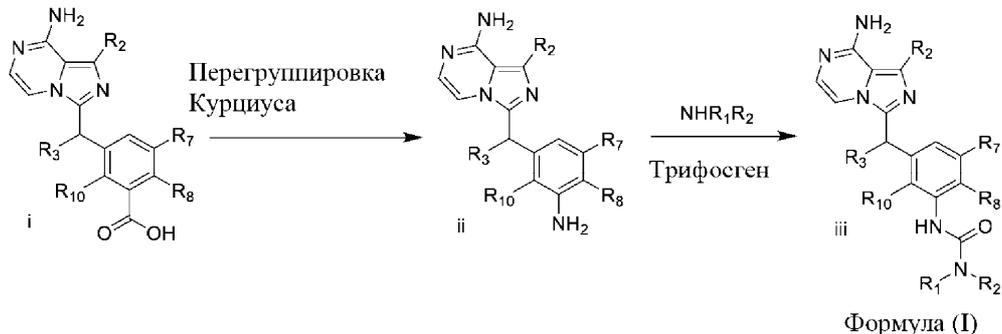
Соединения формулы (I), где R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, также можно получить путем, представленным на схеме III. Кислоту (то есть соединение (i)) подвергают реакции декарбоксилированной конденсации в условиях металлических катализаторов или других радикальных реагентов с соединением (ii), чтобы получить соединение (iii), которое проводят с применением CO_2 и литиевым реагентом или CO и катализаторов палладия, чтобы получить соединение (iv) которое применяют для конденсации с различными аминами с получением соединения (v) (т.е. формулы (I), где R_9 представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$).

Схема IV



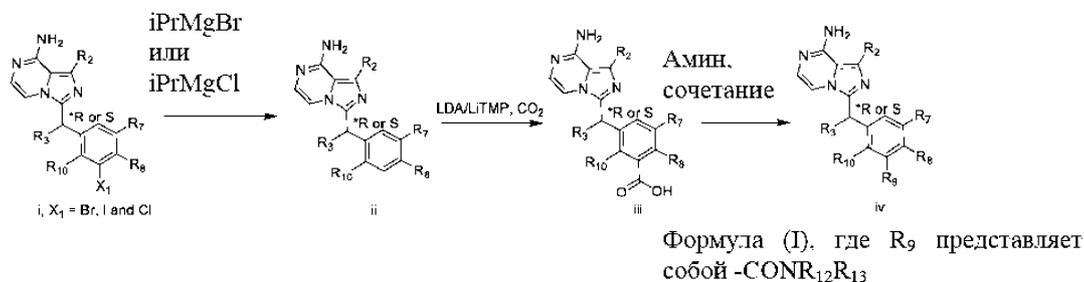
Соединения формулы (I), где R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$, также можно получить путем, представленным на схеме IV. Соединение (i) может быть хирально отделено с получением хиральной кислоты (ii) с R или S конфигурацией. Хиральное соединение (ii) применяют для конденсации в условиях $HOBT$ или $EDCI$ с получением хирального соединения (iii), которое затем подвергают циклизации в условиях Tf_2O или $POCl_3$ с получением хирального соединения (iv). Аминирование хирального соединения (iv) дает хиральное соединение (v), которое проводят с применением CO_2 и литиевого реагента или CO и катализаторов палладия с получением хирального соединения (vi), которое применяют для конденсации с различными аминами с получением хирального соединения (vii) (то есть формулы (I) где R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$).

Схема V



Например, соединения формулы (I), где R_9 представляет собой $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$, также можно получить путем, представленным на схеме V. Соединение (i) можно подвергать перегруппировке Курциуса с получением соединения (ii), которое затем приводят в контакт с трифосгеном и универсальными аминами для получения соединения (iii) (т.е. формулы (I) где R_9 представляет собой $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$).

Схема VI



LDA - Диизопропиламид лития

LiTMP - Тетраметилпиперидин лития

Например, соединения формулы (I), где R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$ также можно получить путем, представленным на схеме VI. Галоген соединения (i) (то есть X_1) может быть удален $iPrMgBr$ или $iPrMgCl$ с получением соединения (ii), которое затем приводят в контакт с LDA или $LiTMP$ в присутствии CO_2 с получением соединения (iii), которое применяют для связывания с различными аминами в

присутствии HATU (N-оксид N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминиум гексафторфосфат), HOBT, EDCI, PyBOP (бензотриазол-1-ил-окситрипирролидино-фосфоний гексафторфосфат) и т.д. с получением соединения (iv) (т.е. формулы (I), где R₉ представляет собой -CONR₁₂R₁₃).

Сокращения.

HOBT - Гидроксibenзотриазол;

EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид;

Tf₂O - трифторметансульфовый ангидрид;

HATU - N-оксид N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминиум гексафторфосфат;

PyBOP - бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфоний гексафторфосфат;

LDA - диизопропиламид лития;

LiTMP - тетраметилпиперидин лития;

NBS - N-бромсукцинимид;

DMFA - N,N-диметилформамид;

THF - тетрагидрофуран;

ПЭ - петролейный эфир;

ЭА - этилацетат;

водн. - водный;

TСХ - тонкослойная хроматография;

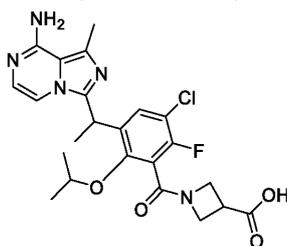
ДХМ - дихлорметан;

i-PrOH - изопропанол;

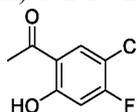
EtOAc - этилацетат;

Примеры

Пример 1. 1-(3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксibenзоил)азетидин-3-карбоновая кислота (соединение 1)



Этап 1: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (1-1)



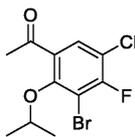
В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 4-хлор-3-фторфенол (160 г, 1,1 моль) и ацетилхлорид (129 г, 0,69 моль). Смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем в смесь порциями добавляют хлорид алюминия (219 г, 1,6 моль). Смесь нагревают до 160°C и выдерживали при 150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают и разбавляют HCl (2M, 500 мл). Полученную горячую жидкость охлаждают и экстрагируют этилацетатом (3×500 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой (500 мл) и солевым раствором (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением 200 г (неочищенного) 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,48-12,41 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,77 (d, J=10,3 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H).

Этап 2: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (1-2)



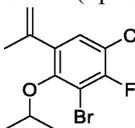
К раствору 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (110 г, 412 ммоль) в DMFA (1 л) порциями добавляют NBS (114 г, 640 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляют водой (3 л), экстрагируют этилацетатом (3×1 л). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (3×1 л), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением 150 г (неочищенного) 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,21 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H).

Этап 3: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксibenзоил)этан-1-он (1-3)



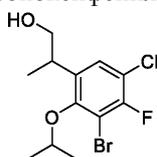
К раствору 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (150 г, 560 ммоль) и 2-йодпропана (143 г, 841 ммоль) в ДМФА (1 л) добавляют NaHCO_3 (71 г, 845 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждают и разбавляют водой (3 л), экстрагируют этилацетатом (3×1 л). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (3×1 л), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат = 50/1) с получением 140 г (80%) 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-она в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,31 (t, $J=6,7$ Гц, 6H).

Этап 4: 3-бром-1-хлор-2-фтор-4-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)бензол (1-4)



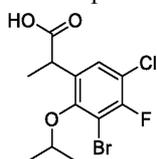
К смеси бром(метил)трифенилфосфана (41 г, 115 ммоль) в ТГФ (400 мл) по каплям добавляют $n\text{-BuLi}$ (1,6M, 72 мл, 115 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Раствор 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-она (30 г, 97 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют к смеси по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 4 ч. Смесь гасят водой (500 мл), экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат = 100/1) с получением 5,0 г (17%) 3-бром-1-хлор-2-фтор-4-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)бензола в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21-7,17 (m, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 3H), 1,29-1,25 (m, 6H).

Этап 5: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ол (1-5)



В колбу объемом 3 л, снабженную магнитной мешалкой, добавляют 3-бром-1-хлор-2-фтор-4-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)бензол (170 г, 553 ммоль) и $\text{NH}_3 \cdot \text{TGF}$ (1M, 1660 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь осторожно гасят водой (100 мл). Раствор NaOH (22 г, 550 ммоль) в воде (400 мл) добавляют к смеси по каплям при 0°C, затем H_2O_2 (30%, 188 мл) добавляют к смеси по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь осторожно гасят раствором NaHSO_3 (1 л) на ледяной бане. Затем смесь экстрагируют этилацетатом (3×1000 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением 200 г (неочищенного) 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ола в виде желтого масла.

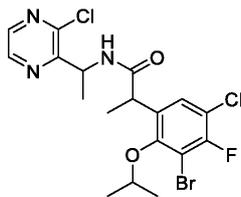
Этап 6: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановая кислота (1-6)



К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ола (200 г, 614 ммоль) и TEMPO (0,8 г, 5,1 ммоль) в ацетонитриле (1 л) добавляют фосфатный буфер (pH 6,7, 1 л). Смесь охлаждают на водяной бане. Смесь NaClO (10%, 500 мл) и NaClO_2 (180 г в воде, 500 мл) добавляют по каплям к смеси в течение 30 мин. Смесь перемешивают в течение 2 ч, затем смесь экстрагируют этилацетатом (2×1000 мл). Объединенную органическую фазу обрабатывают HCl (2M, 500 мл), органическую фазу отделяют, промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растирают с ацетонитрилом (150 мл), осадок собирают фильтрованием, с получением 90 г (43%) 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,03 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,37 (d, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,31-1,27 (m, 6H). МС (Масс спектрометрия) (ESI) (Ионизация электроспреем) m/e $[\text{M}-\text{H}]^-$ 336,9, 338,9.

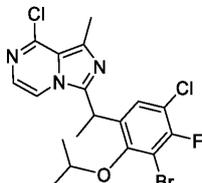
Этап 7: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(3-хлорпирозин-2-ил)этил)пропанамид

(1-7)



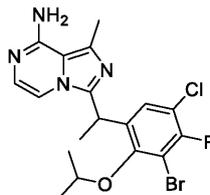
К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановой кислоты (13,0 г, 38,3 ммоль) и 1-(3-хлорпирозин-2-ил)этан-1-амина (6,0 г, 38,1 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляют Et₃N (11,6 г, 114,6 ммоль), НОВТ (6,2 г, 45,9 ммоль) и EDCI (8,8 г, 45,9 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч. Смесь разбавляют водой (300 мл), экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл). Объединенную органическую фазу высушивают и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью дихлорметан/этилацетат от 20/1 до 5/1) с получением 11,4 г (62%) 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(3-хлорпирозин-2-ил)этил)пропанамида в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,47-5,39 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 9H), 1,32 (d, J=6,2 Гц, 3H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 478,0, 480,0.

Этап 8: 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-8-хлор-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин (1-8)



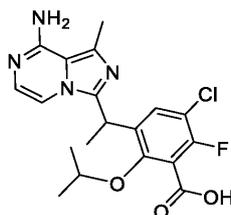
К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(3-хлорпирозин-2-ил)этил) пропанамида (11,4 г, 23,8 ммоль) в дихлорметане (130 мл) и по каплям добавляют раствор Tf₂O в дихлорметане (30 мл). Затем к смеси по каплям добавляют раствор пиридина (9,4 г, 119 ммоль) в дихлорметане (40 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасят водой (200 мл), экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл). Объединенную органическую фазу высушивают и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью дихлорметан/этилацетат от 20/1 до 5/1) с получением 8,0 г (73%) 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-8-хлор-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,84-4,69 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,86 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,53 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,38 (d, J=6,1 Гц, 3H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 459,9, 462,0.

Этап 9: 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (1-9)



Смесь 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-8-хлор-1-метилимидазо[1,5-а]пирозина (1,01 г, 2,2 ммоль) и NH₃ в iPrOH (20 мл) в стальной фибрирке перемешивают при 90°C в течение 48 ч. После завершения смесь упаривают в вакууме. К остатку добавляют 50 мл этилацетата, промывают водой (30 мл × 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме с получением неочищенного продукта, затем неочищенный продукт перемешивают в петролейном эфире (250 мл) и фильтруют с получением продукта (0,96 г, 98,3%) в виде белого твердого вещества.

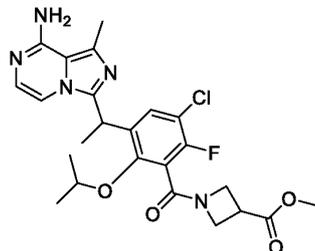
Этап 10: 3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенилная кислота (1-10)



К раствору соединения 1-9 (1,15 г, 2,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляют n-BuLi (2,4М, 3,5 мл) при -78°C. Смесь перемешивают в течение 10 мин, в смесь барботируют газообразный CO₂. Смесь

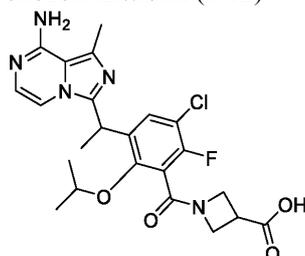
перемешивают в течение 30 мин. Смесь нагревают до комнатной температуры и гасят водой (50 мл), промывают этилацетатом (30 мл). Водный слой отделяют, подкисляют концентрированной HCl до pH равного 1 и концентрируют, с получением 1,1 г (неочищенного) 3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензойной кислоты в виде желтого твердого вещества. МС (ESI) m/e [M+H]⁺ 407,1.

Этап 11: метил 1-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензоил)азетидин-3-карбоксилат (1-11)



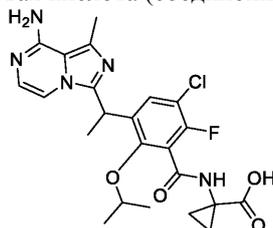
К раствору соединения 1-10 (200 мг, неочищенный) и гидрохлорида метилазетидин-3-карбоксилата (75 мг, 0,5 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляют Et₃N (1,0 г, 10 ммоль) и PyBOP (260 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч. Смесь разбавляют водой (50 мл), экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением 100 мг (неочищенного) метил 1-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензоил)азетидин-3-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ESI) m/e [M+H]⁺ 504,2.

Этап 12: трифторацетат 1-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензоил)азетидин-3-карбоновой кислоты (1-12)



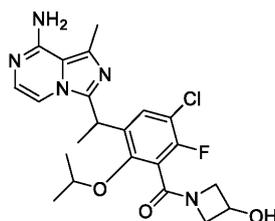
К раствору соединения 1-11 (100 мг, неочищенный) в MeOH (Метанол) (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (1M, 10 мл). Смесь перемешивают в течение 6 ч и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением 30 мг (25%) трифторацетата 1-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этила)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензоил)азетидин-3-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (brs, 2H), 7,53-7,43 (m, 2H), 6,93 (d, J=5,9 Гц, 0,5H), 6,86 (d, J=5,9 Гц, 0,5H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,23 (t, J=9,5 Гц, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,50-3,37 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,64 (t, J=6,6 Гц, 3H), 1,26-1,11 (m, 6H). МС (ESI) m/e [M+H]⁺ 490,1.

Пример 2. 1-(3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота (соединение 2)



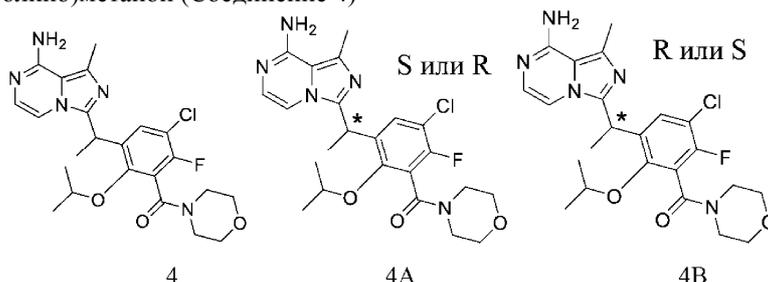
Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и этил 1-аминоциклопропан-1-карбоксилата аналогично способу получения соединения 1 в примере 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H), 6,95 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,85 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,15 (d, J=5,9 Гц, 3H), 1,10-1,01 (m, 5H). МС (ESI) m/e [M+H]⁺ 490,1.

Пример 3. (3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанол (соединение 3)



Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и азетидин-3-ола аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,39-7,33 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,90-5,80 (m, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,57-4,45 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 3H), 1,40-1,15 (m, 6H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 462,1.

Пример 4. (3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензил)(морфолино)метанон (Соединение 4)



Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и морфолина аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,46 (d, J=8,7 Гц, 0,3H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 0,7H), 7,26 (d, J=5,0 Гц, 0,3H), 7,17 (d, J=5,0 Гц, 0,7H), 6,86 (d, J=5,0 Гц, 0,3H), 6,82 (d, J=5,0 Гц, 0,7H), 6,53-6,42 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 0,7H), 4,31-4,21 (m, 0,3H), 3,79-3,55 (m, 4H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 3H), 1,67 (d, J=7,1 Гц, 2H), 1,56 (d, J=7,1 Гц, 1H), 1,25 (t, J=6,5 Гц, 4H), 1,17 (d, J=6,1 Гц, 1H), 0,99 (d, J=6,0 Гц, 1H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 476,1.

Соединение 4 разделяют с помощью хиральной колонки с получением соединения 4А (пик 1, S или R, время удерживания (RT) на 8,78 мин при хиральном анализе, способ А) и соединения 4В (пик 2, R или S, время удерживания (RT) на 8,19 мин при хиральном анализе, способ А).

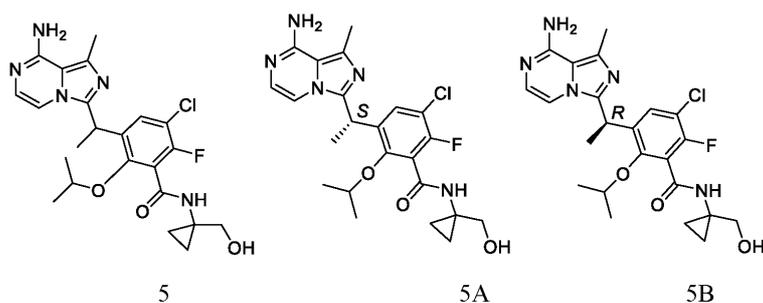
Соединение 4А: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,46 (d, J=8,7 Гц, 0,3H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 0,7H), 7,26 (d, J=5,0 Гц, 0,3H), 7,17 (d, J=5,0 Гц, 0,7H), 6,86 (d, J=5,0 Гц, 0,3H), 6,82 (d, J=5,0 Гц, 0,7H), 6,53-6,42 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 0,7H), 4,31 - 4,21 (m, 0,3H), 3,79-3,55 (m, 4H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 3H), 1,67 (d, J=7,1 Гц, 2H), 1,56 (d, J=7,1 Гц, 1H), 1,25 (t, J=6,5 Гц, 4H), 1,17 (d, J=6,1 Гц, 1H), 0,99 (d, J=6,0 Гц, 1H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 476,1.

Соединение 4В: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,46 (d, J=8,7 Гц, 0,3H), 7,35 (d, J=8,5 Гц, 0,7H), 7,25 (d, J=5,1 Гц, 0,3H), 7,16 (d, J=5,0 Гц, 0,7H), 6,85 (d, J=5,0 Гц, 0,3H), 6,82 (d, J=5,0 Гц, 0,7H), 6,53-6,42 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 0,7H), 4,31-4,21 (m, 0,3H), 3,79-3,55 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 3H), 1,67 (d, J=7,1 Гц, 2H), 1,56 (d, J=7,1 Гц, 1H), 1,25 (t, J=6,5 Гц, 4H), 1,17 (d, J=6,1 Гц, 1H), 0,99 (d, J=6,0 Гц, 1H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 476,1.

Условия хирального разделения показаны ниже

Колонка	CHIRALPAK IG
Размер колонки	2 см × 25 см × 5 мкм
Инъекция	1 мл
Подвижная фаза	Гексан (0,2% изопропиламин):изопропиламин = 70:30
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	15,3 мг/мл в ДХМ: EtOH = 1:2
Оборудование для препаративной ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример 5. 3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-2-изопропоксибензамид (соединение 5)



Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и (1-аминоциклопропил)метанола аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,75 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,67 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,49 (dt, $J=12,1, 6,0$ Гц, 1H), 3,55 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,56 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,78 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 0,61 (t, $J=5,7$ Гц, 2H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 476,4.

Соединение 5 разделяют с помощью хиральной колонки с получением соединения 5А (пик 1, S, время удерживания (RT) на 4,80 мин при хиральном анализе, способ А) и соединения 5В (пик 2, R, время удерживания (RT) на 6,11 мин при хиральном анализе, способ А).

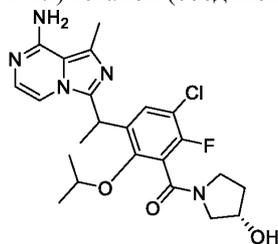
Соединение 5А: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,75 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,67 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,49 (dt, $J=12,1, 6,0$ Гц, 1H), 3,55 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,56 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,78 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 0,61 (t, $J=5,7$ Гц, 2H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 476,4. Абсолютная (S) конфигурация хирального центра в соединении 5А была подтверждена рентгеноструктурным анализом монокристалла.

Соединение 5В: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,75 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,67 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,49 (dt, $J=12,1, 6,0$ Гц, 1H), 3,55 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,56 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,78 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 0,61 (t, $J=5,7$ Гц, 2H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 476,4.

Условия хирального разделения показаны ниже

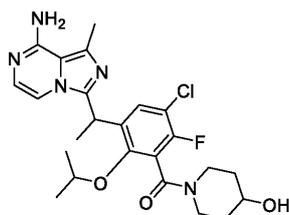
Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см \times 25 см \times 5 мкм
Инъекция	0,4 мл
Подвижная фаза	Гексан: EtOH = 80: 20
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	21 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для препаративной ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример 6. (3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензил)((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанол (соединение 6)



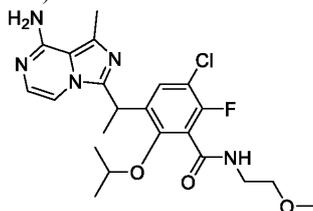
Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и (S)-пирролидин-3-ола аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,42-7,27 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 1H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,49-6,42 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,48-4,30 (m, 1,5 H), 4,30-4,19 (m, 0,5H), 3,68-3,38 (m, 2H), 3,23-3,04 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 3H), 2,04-1,72 (m, 2H), 1,66 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,54 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 1,29 -1,13 (m, 5H), 0,92 (dd, $J=12,8, 6,0$ Гц, 1H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 476,1.

Пример 7. (3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанол (соединение 7)



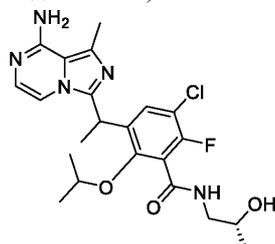
Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и пиперидин-4-ола аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,36-7,27 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,84 (dd, $J=5,0, 1,9$ Гц, 0,3H), 6,79-6,75 (m, 0,7H), 6,17 (s, 2H), 4,80-4,68 (m, 1H), 4,64-4,28 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 0,4H), 4,07-3,96 (m, 0,4H), 3,95-3,87 (m, 0,3H), 3,84-3,66 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 0,3H), 3,39-3,24 (m, 0,7H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,88-1,73 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 3H), 1,58 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,48-1,35 (m, 2H), 1,28 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 1,27-1,19 (m, 3,5H), 1,17 (d, $J=6,1$ Гц, 0,5H), 1,04 (dd, $J=9,6, 6,1$ Гц, 1H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 490,1.

Пример 8. 3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(2-метоксиэтил)бензамид (соединение 8)



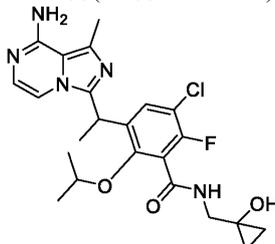
Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и 2-метоксиэтан-1-амина аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,77 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,58 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 464,1.

Пример 9. 3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((R)-2-гидроксипропил)-2-изопропоксибензамид (соединение 9)



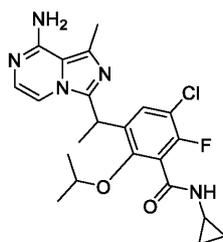
Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и (R)-1-аминопропан-2-ола аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,69 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,58 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,11-1,05 (m, 6H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 464,1.

Пример 10. 3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-2-изопропоксибензамид (соединение 10)



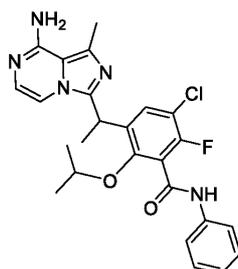
Желаемое соединение получали из соединения 1-10 и 1-(аминометил)циклопропан-1-ола аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,77 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 3,40 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,58 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,19 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,09 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,54 (s, 4H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 476,1.

Пример 11. 3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-N-циклопропил-6-фтор-2-изопропоксибензамид (соединение 11)



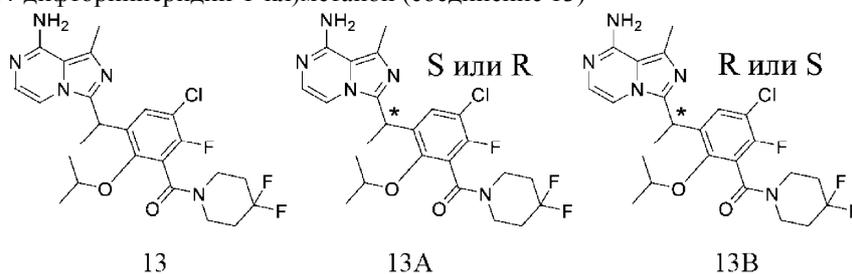
Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и циклопропиламина аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,73 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,76 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,19 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,70 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 0,49-0,43 (m, 2H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 446,1.

Пример 12. 3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-фенилбензамид (соединение 12)



Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и анилина аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,81 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,61 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,19 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,05 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 482,1.

Пример 13. (3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанон (соединение 13)



Желаемое соединение получают из соединения 1-10 и 4,4-дифторпиперидина аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,51-7,46 (m, 0,3H), 7,42-7,35 (m, 0,7H), 7,28-7,23 (m, 0,3H), 7,20-7,14 (m, 0,7H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,34-4,34 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,18-1,87 (m, 4H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 4H), 1,17-1,12 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 1H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 510,1.

Соединение 13 разделяют с помощью хиральной колонки с получением соединения 13А (пик 1, S или R, время удерживания (RT) на 8,65 мин при хиральном анализе, способ Н) и соединения 13В (пик 2, R или S, удерживание время (RT) на 11,06 мин при хиральном анализе, способ Н).

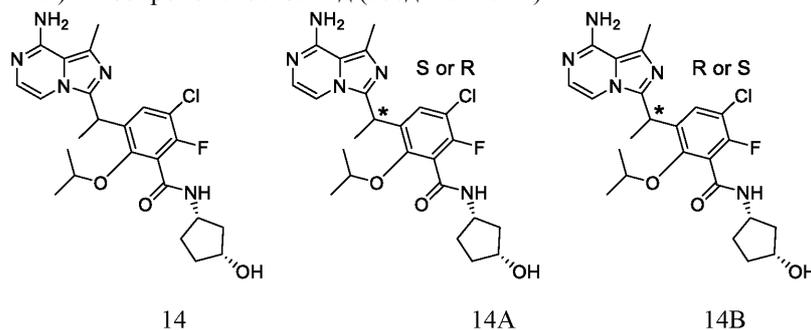
Соединение 13А: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,51-7,46 (m, 0,3H), 7,42-7,35 (m, 0,7H), 7,28-7,23 (m, 0,3H), 7,20-7,14 (m, 0,7H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,34-4,34 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,18-1,87 (m, 4H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 4H), 1,17-1,12 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 1H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 510,1.

Соединение 13В: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,48 (d, $J=8,6$ Гц, 0,3H), 7,38 (d, $J=8,5$ Гц, 0,7H), 7,25 (d, $J=4,7$ Гц, 0,3H), 7,16 (d, $J=4,9$ Гц, 0,7H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,18-1,86 (m, 4H), 1,67 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,56 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,23 (t, $J=5,7$ Гц, 4H), 1,14 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 0,97 (d, $J=5,9$ Гц, 1H). МС (ESI) m/e $[M+1]^+$ 510,1.

Условия хирального разделения показаны ниже

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см × 5 мкм
Инъекция	0,4 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 80:20
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	21 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для препаративной ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример 14. 3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-2-изопропоксibenзамид (соединение 14)



Желаемое соединение получали из соединения 1-10 и (1R,3S)-3-аминоциклопентан-1-ола аналогично способу получения соединения 1-11 в примере 1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,91-6,74 (m, 3H), 4,79 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,61 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,17-4,03 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 5H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 490,1.

Соединение 14 разделяют с помощью хиральной колонки, с получением соединения 14А (пик 1, S или R, время удерживания (RT) на 5,17 мин при хиральном анализе, способ I) и соединения 14В (пик 2, R или S, время удерживания (RT) на 8,01 мин при хиральном анализе, способ I).

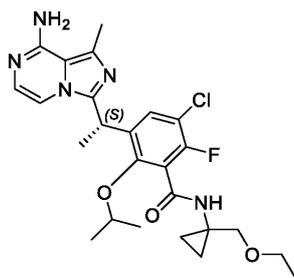
Соединение 14А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,91-6,74 (m, 3H), 4,79 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,61 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,17-4,03 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 5H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 490,1.

Соединение 14В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,78 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,61 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,17-4,03 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 5H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,08 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ESI) m/e [M+1]⁺ 490,1.

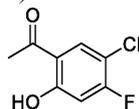
Условия хирального разделения показаны ниже

Колонка	CHIRAL ART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см × 5 мкм
Инъекция	0,4 мл
Подвижная фаза	Гексан: EtOH = 80: 20
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	21 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для препаративной ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Пример 15. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-N-(1-(этоксиметил)циклопропил)-6-фтор-2-изопропоксibenзамид (соединение 15)

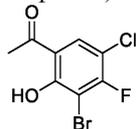


Этап 1: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (15-1)



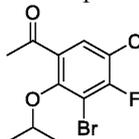
В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную магнитной мешалкой, добавляют 4-хлор-3-фторфенол (160 г, 1,1 моль) и ацетилхлорид (129 г, 1,6 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем в смесь порциями добавляли хлорид алюминия (219 г, 1,6 ммоль). Смесь нагревают до 160°C и выдерживают при 160°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают и разбавляют HCl (2M, 500 мл). Полученную горячую жидкость охлаждали и экстрагировали EtOAc (500 мл×3). Объединенную органическую фазу промывают водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением продукта (200 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,48-12,41 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,77 (d, J=10,3 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H).

Этап 2: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (15-2)



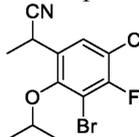
К раствору 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (110 г, 583 ммоль) в ДМФА (1 л) порциями добавляют NBS (114 г, 640 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляют водой (3 л), экстрагируют EtOAc (1 л × 3). Объединенную органическую фазу промывают соевым раствором (1 л × 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением продукта (150 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,21 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H).

Этап 3: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-он (15-3)



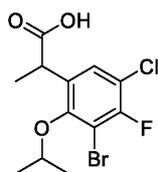
К раствору 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (150 г, 560 ммоль) и 2-йодпропана (143 г, 841 ммоль) в ДМФА (1 л) добавляют NaHCO₃ (71 г, 845 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали и разбавляли водой (3 л), экстрагировали EtOAc (1 л×3). Объединенную органическую фазу промывают соевым раствором (1 л×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат = 50/1), с получением продукта (140 г, 80%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,31 (t, J=6,7 Гц, 6H).

Этап 4: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропаннитрил (15-4)



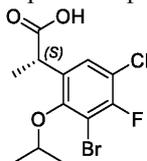
К 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-ону (165 г, 533 ммоль) в ДМЭ (420 мл) добавляют TOSMIC (156 г, 799 ммоль), раствор перемешивают при 0°C, раствор t-BuOK (119,6 г, 1066 ммоль) в t-BuOH (840 мл) добавляют к вышеуказанному раствору по каплям в атмосфере N₂ и поддерживают температуру ниже 10°C, полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакцию смесь промывают водой (1 л) и экстрагируют этилацетатом (500 мл×3), сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА = 20:1 приблизительно 10:1) с получением продукта (118 г, 69,2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,69 (dt, J=12,3, 6,2 Гц, 1H), 4,31 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,56 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,44 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,30 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Этап 5: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановая кислота (15-5)



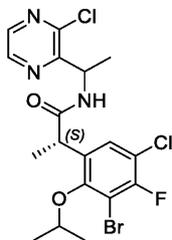
К 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропаннитрилу (118 г, 369 ммоль) в EtOH (307 мл) добавляют водн. NaOH (бн., 307 мл), полученный раствор перемешивают при 100°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры, доводят pH до значения от 3 до 4 путем добавления 1н. HCl, экстрагируют этилацетатом (500 мл×3), объединенную фракцию этилацетата сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают, с получением неочищенного продукта (122 г, 97,4%) в виде желтого масла, которое применяют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (M-H)⁺ = 336,9.

Этап 6: (S)-2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановая кислота (15-6)



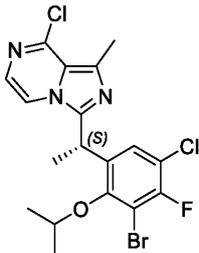
2-(3-Бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановую кислоту (122 г, 359 ммоль) и (1R,2S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол (54 г, 359 ммоль) в i-PrOH (500 мл) перемешивают при 100°C в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, концентрируют, с получением неочищенной соли, которую суспендируют в ПЭ/ЭА = 10: 1 (500 мл) в течение от 1 до приблизительно 2 ч, нерастворенное твердое вещество собирают и кипятят с обратным холодильником в ПЭ/ЭА/i-PrOH = 20:2:1 (230 мл) в течение еще 1 ч, твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в вакууме, с получением хиральной соли, которую нейтрализуют путем добавления водн. HCl (1н.) до значения pH приблизительно 2-3, экстрагируют этилацетатом (200 мл×3), сушат над MgSO₄, концентрируют, с получением продукта в виде желтого масла (44,2 г, 36,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ 12,59 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,55 (dt, J=12,3, 6,1 Гц, 1H), 4,04 (q, J=7,0, 1H), 1,38 (d, J=7,3 Гц, 3H), 1,34-1,26 (m, 6H). ЖХ-МС (M-H)⁺ = 336,9. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,61 мин. Абсолютная (S) конфигурация хирального центра в соединении 15-6 была подтверждена рентгеноструктурным анализом монокристалла.

Этап 7: (2S)-2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил)пропанамид (15-7)



(S)-2-(3-Бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановую кислоту (52 г, 153 ммоль), 1-(3-хлорпиразин-2-ил)этан-1-амин гидрохлорид (29,7 г, 153 ммоль), EDCI (43,9 г, 229,7 ммоль), НОВТ (31 г, 229,7 ммоль) и Et₃N (49,5 г, 489,6 ммоль) в ДХМ (500 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. После завершения реакционный раствор промывают водой (500 мл), экстрагируют ДХМ (500 мл ×3), объединенную фазу ДХМ сушат над MgSO₄, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = приблизительно от 10: 1 до 5: 1) с получением продукта (69 г, 94%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 479,6.

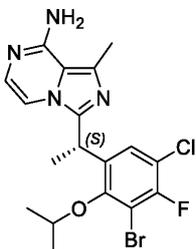
Этап 8: (S)-3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-8-хлор-1-метилимидазо[1,5-a]пиразин (15-8)



К (2S)-2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил)пропанамиду (69 г, 144 ммоль) в ДХМ (1 л) по каплям добавляют Tf₂O (89,4 г, 317 ммоль) при 0°C, затем по каплям добавляют пиридин (28,5 г, 360 ммоль) при 0°C, с помощью ТСХ показали, что реакция завершилась,

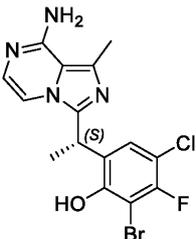
добавляют H₂O (500 мл), экстрагируют ДХМ (500 мл×3), объединенную фазу ДХМ сушат над MgSO₄, концентрируют с получением неочищенного продукта, который суспендируют в *i*-PrOH (60 мл) в течение от 1 до 2 ч, фильтруют, с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (55 г, 83,4%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 461,9.

Этап 9: (S)-3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (15-9)



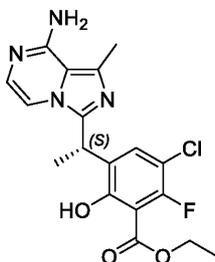
В сосуд высокого давления, снабженный магнитной мешалкой, добавляют (S)-3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-8-хлор-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин (45 г, 97,6 ммоль) и NH₃ в *i*-PrOH (30 мас./мас.%, 300 мл, избыток). Затем смесь перемешивают при 90°C в течение двух дней. Смесь охлаждают и разбавляют ДХМ (500 мл), промывают водой (100 мл×3), соевым раствором (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, с получением продукта (41 г, 95%) в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,88 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,78-4,69 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,80 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,49 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,39 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 441,0, 443,0.

Этап 10: (S)-6-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-2-бром-4-хлор-3-фторфенол (15-10)



К смеси (S)-3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (41 г, 92,8 ммоль) в ДХМ (500 мл) по каплям добавляли BBr₃ (70 г, 279 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждают до 0°C и затем осторожно гасят MeOH (400 мл). Смесь концентрируют, остаток разбавляют смесью ДХМ (500 мл) и *i*-PrOH (100 мл). Затем смесь промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл×2). Органические слои отделяют, промывают соевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, с получением продукта (38 г, 100%) в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,28 (q, J=7,3 Гц, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,70 (d, J=7,3 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,1 Гц, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 399,0, 401,0.

Этап 11: этил (S)-3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-гидроксибензоат (15-11)

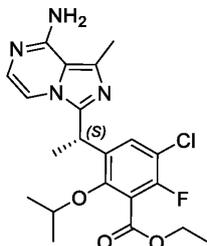


К смеси (S)-6-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-2-бром-4-хлор-3-фторфенол (38 г, 32,5 ммоль) в EtOH (1000 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (3,5 г, 4,8 ммоль) и NaOAc (11,7 г, 143 ммоль). Смесь дегазируют и снова наполняют CO (1 атм). Смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют водой (200 мл), экстрагируют EtOAc (200 мл×3).

Объединенную органическую фазу промывают соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH от ДХМ 100% до 20/1), с получением продукта (32 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28-

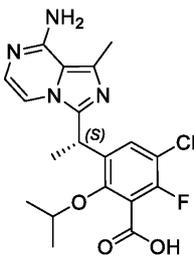
7,24 (m, 1H), 7,07 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,85 (d, J=5,1 Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,81 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,48 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,74 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,43 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 393,1.

Этап 12: этил (S)-3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензоат (15-12)



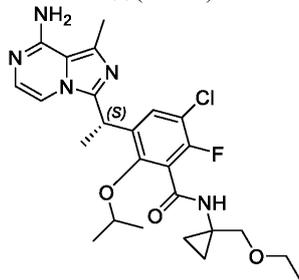
К этил (S)-3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-гидроксибензоату (32 г, 81,5 ммоль), i-PrOH (24,4 г, 406,7 ммоль), PPh₃ (49,1 г, 187,5 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляют ди-трет-бутил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (43,2 г, 187,5 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивают при 60°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакцию смесь концентрируют в вакууме, промывают H₂O (500 мл), экстрагируют EtOAc (500 мл×3), объединенную EtOAc фазу сушат над MgSO₄, очищают с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 20:1) с получением продукта (25,4 г, 71,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 435,1.

Этап 13: (S)-3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензойная кислота (15-13)



К этил (S)-3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензоату (25,4 г (58,5 ммоль) в MeOH (100 мл) и H₂O (100 мл) добавляют NaOH (18,7 г, 468 ммоль), полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакцию раствор концентрируют в вакууме для удаления большей части MeOH, оставшийся раствор экстрагируют EtOAc (100 мл×2), водную фазу доводят до значения pH от 2 до 3, продукт осаждают, собирают фильтрацией, сушат в вакууме, чтобы получить продукт (15,8 г), водную фазу экстрагируют ДХМ (100 мл×5), объединенную ДХМ фазу сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме, с получением другой части продукта (2,2 г), общий выход (18 г, 75,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (brs, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 6,93 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,80 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,55 (dt, J=12,1, 6,0 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 407,1.

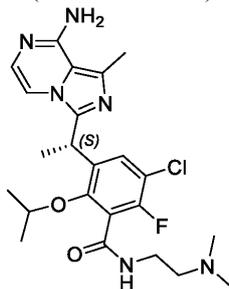
Этап 14: (S)-3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-N-(1-(этоксиметил)циклопропил)-6-фтор-2-изопропоксибензамид (15-14)



К раствору (S)-3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензойной кислоты (100 мг, 0,25 ммоль) и гидрохлорида 1-(этоксиметил)циклопропан-1-амина (60 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют Et₃N (125 мг, 1,25 ммоль) и PyVor (210 мг, 0,4 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляют водой (30 мл), экстрагируют EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл×2) и соевым раствором (50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают. Остаток очищают тонкослойной хроматографией (ДХМ/MeOH = 15/1), с получением продукта (90 мг, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (brs, 1H), 7,36 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (brs, 1H), 6,86 (brs, 1H), 6,44 (brs, 2H), 4,77 (brs, 1H), 4,51 (brs, 1H), 3,56-3,41 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,58 (brs, 3H), 1,19 (brs, 3H), 1,09 (brs, 6H), 0,77 (brs, 2H), 0,70 (brs, 2H). ЖХ-МС

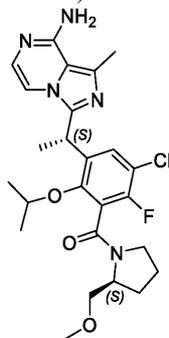
(M+H)⁺ = 504,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,75 мин, способ J.

Пример 16. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-N-(2-(диметиламино)этил)-6-фтор-2-изопропоксibenзамид (соединение 16)



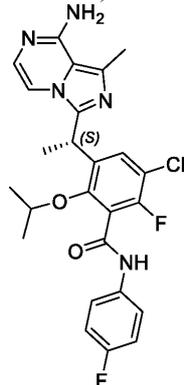
Данное соединение (50,3 мг, 21,4%) получают из соединения 15-13 и N¹,N¹-диметилаэтан-1,2-диамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,77 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,52 (dt, J=12,2, 6,1 Гц, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,08 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 477,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,34 мин, способ А.

Пример 17. (3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метанон (соединение 17)



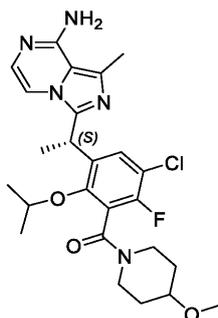
Данное соединение (26,4 мг, 10,6%) получаю из соединения 15-13 и (S)-2-(метоксиметил)пирролидина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,43-7,29 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 6,90-6,75 (m, 1H), 6,56-6,34 (m, 2H), 4,76 (dd, J=13,8, 7,0 Гц, 1H), 4,39 (ddd, J=24,1, 12,2, 6,0 Гц, 1H), 3,73-3,41 (m, 3H), 3,33-3,27 (m, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,02-1,72 (m, 4H), 1,70-1,63 (m, 3H), 1,30-1,15 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 504,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,36 мин и 4,82 мин, способ С.

Пример 18. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-(4-фторфенил)-2-изопропоксibenзамид (соединение 18)



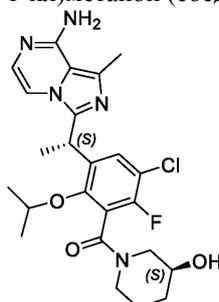
Данное соединение (8 мг, 6,5%) получали из соединения 15-13 и 4-фторанилина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 7,75-7,62 (m, 2H), 7,57-7,30 (m, 2H), 7,28-7,05 (m, 3H), 6,92-6,68 (m, 2H), 4,89-4,75 (m, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 3H), 1,69-1,51 (m, 3H), 1,20-1,11 (m, 3H), 1,07-0,98 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 500,1. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,10 мин, способ С.

Пример 19. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил(4-метоксиперидин-1-ил)метанон (соединение 19)



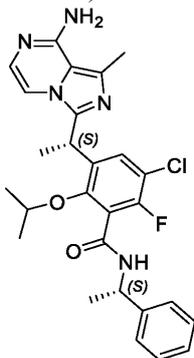
Данное соединение (36,4 мг, 14,6%) получают из соединения 15-13 и 4-метоксипиперидина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47-7,13 (m, 2H), 6,89-6,75 (m, 1H), 6,74-6,47 (m, 2H), 4,86-4,67 (m, 1H), 4,48-4,23 (m, 1H), 4,19-3,71 (m, 1H), 3,60-3,36 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 3H), 3,21-2,89 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,01-1,29 (m, 7H), 1,29-0,94 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 504,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,35 мин, способ С.

Пример 20. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопроксифенил((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (соединение 20)



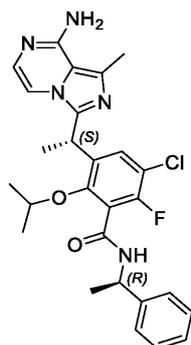
Данное соединение (31 мг, 12,8%) получают из соединения 15-13 и (S)-пиперидин-3-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,46-7,10 (m, 2H), 6,90-6,76 (m, 1H), 6,72-6,42 (m, 2H), 5,15-4,65 (m, 2H), 4,51-4,26 (m, 1H), 3,24-2,90 (m, 2H), 2,89-2,64 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 3H), 2,01-1,71 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 490,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,68 мин, способ С.

Пример 21. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопрокси-N-((S)-1-фенилэтил)бензамид (соединение 21)



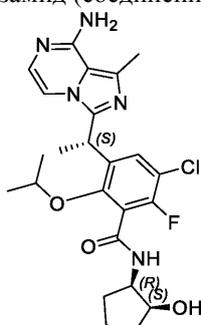
Данное соединение (46 мг, 36,5%) получали из соединения 15-13 и (S)-1-фенилэтан-1-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,28-7,17 (m, 2H), 6,91 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,10 (p, J=7,0 Гц, 1H), 4,79 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,27 (dt, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,86 (d, J=5,9 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 509,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,67 мин, способ F.

Пример 22. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопрокси-N-((R)-1-фенилэтил)бензамид (соединение 22)



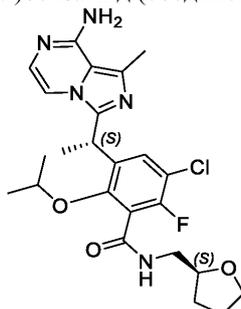
Данное соединение (26 мг, 20,7%) получают из соединения 15-13 и (R)-1-фенилэтан-1-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,30-7,09 (m, 2H), 6,90 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,09 (p, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,79 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,28-4,16 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,56 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,40 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,01 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,87 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 509,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,35 мин, способ А.

Пример 23. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-2-изопропоксибензамид (соединение 23)



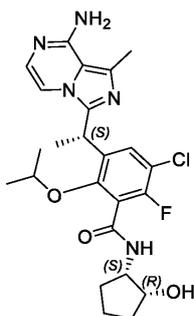
Данное соединение (14,1 мг, 11,7%) получают из соединения 15-13 и (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,77 (q, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,61-4,47 (m, 2H), 4,08-3,94 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,92-1,67 (m, 3H), 1,65-1,44 (m, 6H), 1,19 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,63 мин, способ А.

Пример 24. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид (соединение 24)



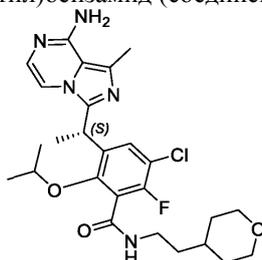
Данное соединение (20,63 мг, 17,1%) получают из соединения 15-13 и (S)-((тетрагидрофуран-2-ил)метанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,88 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,79 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,49 (dt, $J=12,1, 6,0$ Гц, 1H), 3,92 (p, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,75 (dd, $J=14,0, 7,2$ Гц, 1H), 3,61 (dd, $J=14,5, 7,3$ Гц, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,64-1,50 (m, 4H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=6,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,52 мин, способ А.

Пример 25. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)-2-изопропоксибензамид (соединение 25)



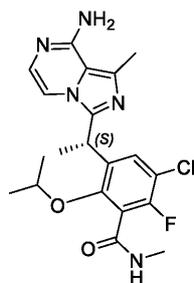
Данное соединение (23,32 мг, 19,3%) получают из соединения 15-13 и (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,93 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,82 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,60 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,52 (dt, J=11,9, 5,9 Гц, 1H), 4,01 (brs, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 3H), 1,64-1,43 (m, 6H), 1,18 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,04 (d, J=5,9 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,68 мин, способ А.

Пример 26. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)бензамид (соединение 26)



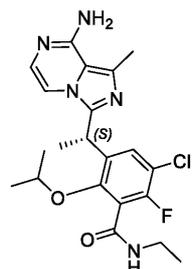
Данное соединение (15 мг, 11,8%) получают из соединения 15-13 и 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-1-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,78 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,45 (dt, J=12,1, 5,9 Гц, 1H), 3,93-3,74 (m, 2H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 5H), 1,08 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 517,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 6,39 мин, способ А.

Пример 27. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-метилбензамид (соединение 27)



Данное соединение (11 мг, 10,6%) получают из соединения 15-13 и метанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,77 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,39 (dt, J=12,1, 6,0 Гц, 1H), 2,75 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,19 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,09 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 419,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,44 мин, способ А.

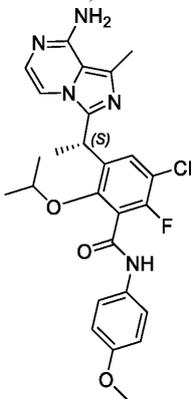
Пример 28. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-этил-бензамид (соединение 28)



Данное соединение (36,1 мг, 33,8%) получают из соединения 15-13 и этанамина аналогично способу

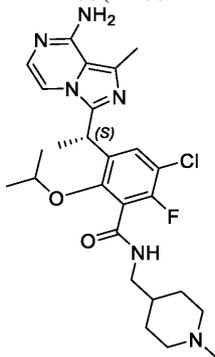
получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,78 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,45 (dt, $J=12,1$, 6,0 Гц, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,58 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,19 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,13-1,04 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 433,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,12 мин, способ А.

Пример 29. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(4-метоксифенил)бензамид (соединение 29)



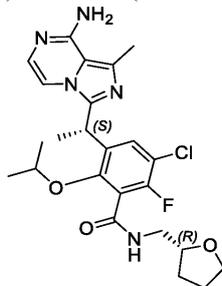
Данное соединение (35 мг, 18,2%) получают из 15-13 и 4-метоксианилина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, $J=8,7$, 4,2 Гц, 3H), 7,43 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,98-6,87 (m, 3H), 4,85 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,45 (dt, $J=12,1$, 6,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,61 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,04 (d, $J=6,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 511,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,97 мин, способ В.

Пример 30. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)бензамид (соединение 30)



Данное соединение (13 мг, 10,2%) получают из соединения 15-13 и (1-метилпиперидин-4-ил)метанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (brs, 1H), 8,84 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,63 (brs, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,82 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,43 (dt, $J=11,8$, 6,0 Гц, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,84 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,59 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,54-1,39 (m, 2H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 516,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,78 мин, способ В.

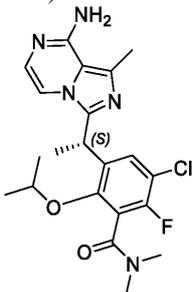
Пример 31. 3-(((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид (соединение 31)



Данное соединение (8 мг, 6,6%) получают из соединения 15-13 и (R)-((тетрагидрофуран-2-ил)метанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,78 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,48 (dt, $J=12,2$, 6,1 Гц, 1H), 3,92 (dt, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 3,75 (dd, $J=14,2$, 7,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, $J=14,4$, 7,3 Гц, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,97-1,73 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 4H),

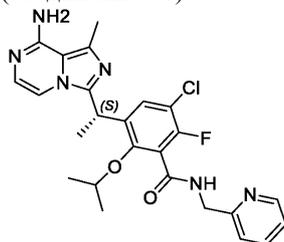
1,18 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,49 мин, способ В.

Пример 32. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N,N-диметилбензамид (соединение 32)



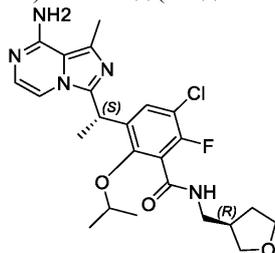
Данное соединение (26 мг, 24,4%) получают из соединения 15-13 и диметиламина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,53-6,97 (m, 4H), 6,94-6,79 (m, 1H), 4,86-4,73 (m, 1H), 4,42-4,15 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 3H), 2,91-2,71 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,75-1,51 (m, 3H), 1,30-0,92 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 433,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,05 мин и 4,01 мин, способ В.

Пример 33. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(пиридин-2-илметил)бензамид (соединение 33)



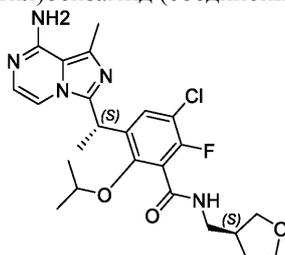
Данное соединение (103 мг, 83,1%) получают из соединения 15-13 и пиридин-2-илметанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (brs, 1H), 8,51 (brs, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,18 (brs, 2H), 6,91-6,90 (m, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,52 (brs, 2H), 4,42-4,40 (m, 1H), 2,59-2,58 (m, 3H), 1,60-1,58 (m, 3H), 1,12-1,10 (m, 3H), 0,99-0,98 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 497,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,83 мин, способ Е.

Пример 34. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид (соединение 34)



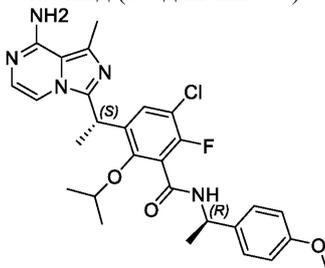
Данное соединение (93,8 мг, 81,7%) получают из соединения 15-13 и (R)-((тетрагидрофуран-3-ил)метанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (brs, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,18-7,07 (brs, 2H), 6,91-6,90 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,75-3,59 (m, 3H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,58 (brs, 3H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,59-1,58 (m, 3H), 1,07-1,06 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 490,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,59 мин, способ Е.

Пример 35. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид (соединение 35)



Данное соединение (93,0 мг, 78,2%) получают из соединения 15-13 и (S)-(тетрагидрофуран-3-ил)метанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83-8,80 (t, 1H), 7,45-7,43 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,32 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,89-6,87 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,83(брс, 2H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,75-3,59 (m, 3H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 4H), 1,19-1,17 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,08-1,07 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 490,1. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,56 мин, способ F.

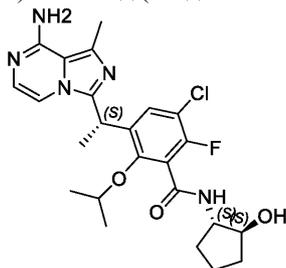
Пример 36. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((R)-1-(4-метоксифенил)этил)бензамид (соединение 36)



Данное соединение (98,3 мг, 82,1%) получают из соединения 15-13 и (R)-1-(4-метоксифенил)этан-1-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15.

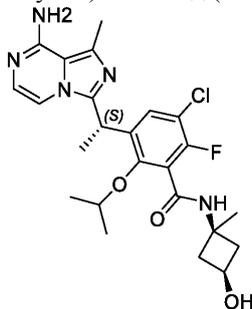
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14-9,12 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45-7,43 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35-7,34 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,39-7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,05 (брс, 2H), 6,91-6,89 (m, 3H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,57-1,55 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,39-1,37 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,01-1,03 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,89-0,90 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 539,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 8,996 мин, способ G.

Пример 37. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)бензамид (соединение 37)



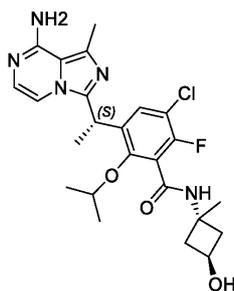
Данное соединение (78,0 мг, 74,7%) получают из соединения 15-13 и (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60-8,58 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43-7,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33-7,32 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,89-6,88 (m, 3H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,58-1,56 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,18-1,16 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,06-1,05 (d, $J=5,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,012 мин, способ F.

Пример 38. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((1S,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)бензамид (соединение 38)



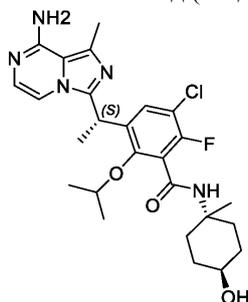
Данное соединение (58,3 мг, 52,9%) получают из соединения 15-13 и (1S,3S)-3-амино-3-метилциклобутан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,43-7,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,36-7,34 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,06 (брс, 1H), 6,91-6,90 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,08-5,06 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,59-1,57 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,21-1,19 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,10-1,09 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,309 мин, способ A.

Пример 39. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1R,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-2-изопропоксибензамид (соединение 39)



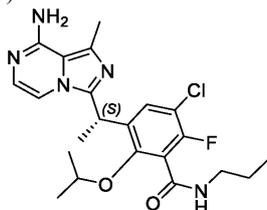
Данное соединение (61,2 мг, 56,3%) получают из соединения 15-13 и (1R,3R)-3-амино-3-метилциклобутан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 7,43-7,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,36-7,34 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,02 (brs, 1H), 6,91-6,90 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,06-5,05 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,58-1,57 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,20-1,18 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,08-1,07 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,500 мин, способ А.

Пример 40. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1R,4S)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-2-изопропоксibenзамид (соединение 40)



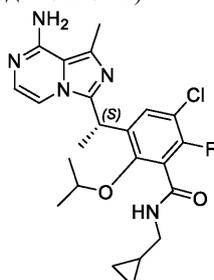
Данное соединение (61,2 мг, 54,1%) получают из соединения 15-13 и (1R,4R)-4-амино-4-метилциклогексан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,13 (brs, 1H), 6,92-6,91 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,53-4,52 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 5H), 1,42-1,38 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,20-1,18 (d, $J=5,6$ Гц, 3H), 1,09-1,07 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 417,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,609 мин, способ А.

Пример 41. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-пропилбензамид (соединение 41)



Данное соединение (63 мг, 57,3%) получают из соединения 15-13 и пропан-1-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,41 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,31 (brs, 1H), 6,86 (brs, 3H), 4,77 (brs, 1H), 4,44 (brs, 1H), 3,21-3,10 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (brs, 3H), 1,48 (brs, 2H), 1,17 (brs, 3H), 1,06 (brs, 3H), 0,87 (brs, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 448,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,43 мин, способ С.

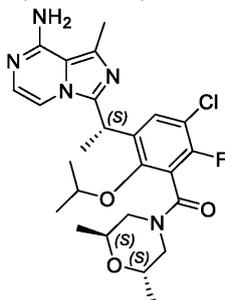
Пример 42. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-N-(циклопропилметил)-6-фтор-2-изопропоксибензамид (соединение 42)



Данное соединение (73 мг, 64,3%) получают из соединения 15-13 и циклопропилметанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,81 (s, 1H),

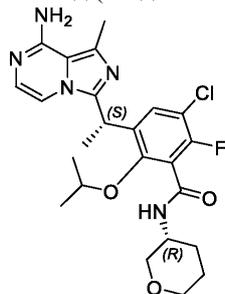
7,41 (brs, 1H), 7,28 (brs, 1H), 6,88 (brs, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,79 (brs, 1H), 4,53 (brs, 1H), 3,11 (brs, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,59 (brs, 3H), 1,20 (brs, 3H), 1,10 (brs, 3H), 0,99-0,91 (m, 1H), 0,45 (brs, 2H), 0,22 (brs, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 460,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,7 мин, способ С.

Пример 43. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензил)((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)метанол (соединение 43)



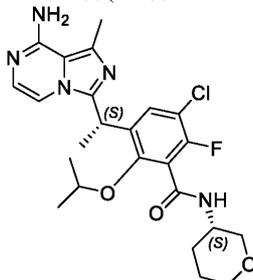
Данное соединение (59 мг, 47,6%) получают из соединения 15-13 и (2S,6S)-2,6-диметилморфолина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,47 (d, J=8,8 Гц, 0,3H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,22 (d, J=4,4 Гц, 0,7H), 7,03-6,69 (m, 3H), 4,86-4,66 (m, 1H), 4,43-4,15 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 1H), 3,87-3,58 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,09-2,94 (m, 1H), 2,92-2,72 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 3H), 1,65 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,52 (d, J=6,7 Гц, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H), 1,15-1,05 (m, 4H), 0,99 (d, J=6,3 Гц, 1H), 0,90 (d, J=6,2 Гц, 1H), 0,86 (d, J=5,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 504,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,77 мин и 3,98 мин, способ F.

Пример 44. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамид (соединение 44)



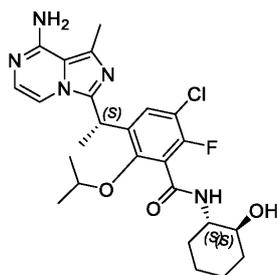
Данное соединение (82 мг, 68%) получают из соединения 15-13 и (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,15 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,5, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 490,1. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,47 мин, способ F.

Пример 45. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамид (соединение 45)



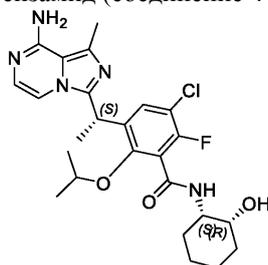
Данное соединение (31 мг, 25,7%) получают из соединения 15-13 и (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,54-1,41 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 9,75 мин, способ D.

Пример 46. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-2-изопропоксибензамид (соединение 46)



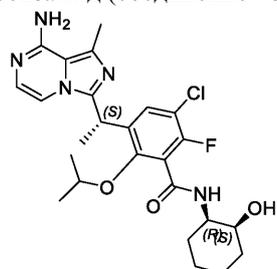
Данное соединение (32 мг, 26%) получают из соединения 15-13 и (1S,2S)-2-аминоциклогексан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,48 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,56 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,37-1,17 (m, 4H), 1,15 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 503,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,12 мин, способ F.

Пример 47. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)-2-изопропоксибензамид (соединение 47)



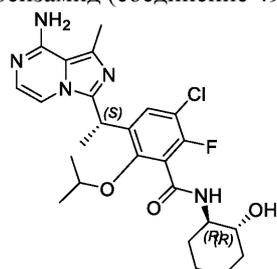
Данное соединение (26 мг, 21%) получают из соединения 15-13 и (1R,2S)-2-аминоциклогексан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,48 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 5H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,17 (d, $J=5,9$ Гц, 3H), 1,04 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 503,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 6,17 мин, способ D.

Пример 48. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-2-изопропоксибензамид (соединение 48)



Данное соединение (43 мг, 34,7%) получают из соединения 15-13 и (1S,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,46 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 5H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,10 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 503,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 6,14 мин, способ D.

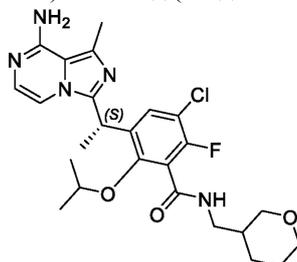
Пример 49. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-2-изопропоксибензамид (соединение 49)



Данное соединение (53 мг, 42,7%) получают из соединения 15-13 и (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50

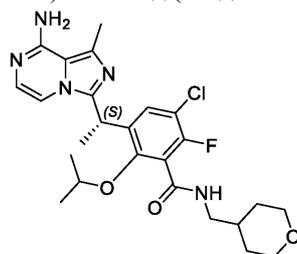
(d, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,48 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,65-1,60 (s, 2H), 1,57 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,33-1,17 (m, 4H), 1,16 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,08 (d, J=5,9 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 503,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 6,63 мин, способ D.

Пример 50. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)бензамид (соединение 50).



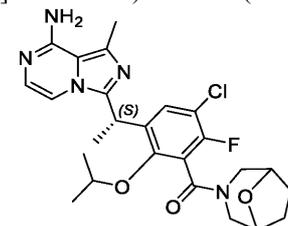
Данное соединение (66 мг, 53%) получают из соединения 15-13 и (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (t, J=5,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,83 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,51-1,48 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,04 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 504,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,31 мин, способ F.

Пример 51. (S)-3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензамид (соединение 51)



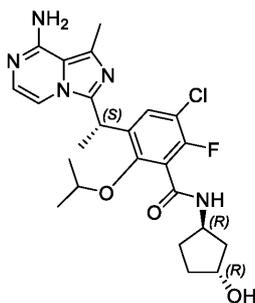
Данное соединение (61 мг, 49%) получают из соединения 15-13 и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,08 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 5H), 1,21-1,11 (m, 5H), 1,04 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 504,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,68 мин, способ L.

Пример 52. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метанон)бензамид (соединение 52)



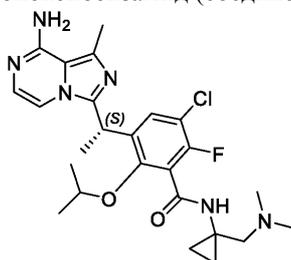
Данное соединение (32 мг, 26%) получают из соединения 15-13 и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,50-7,33 (m, 1H), 7,31-7,11 (m, 1H), 6,91-6,81 (m, 0,6H), 6,80-6,70 (m, 0,4H), 6,55-6,31 (m, 2H), 4,85-4,66 (m, 1H), 4,64-4,51 (m, 0,4H), 4,42 (brs, 1H), 4,33-3,99 (m, 2,6H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 3,03-2,78 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,87 (brs, 2H), 1,77-1,63 (m, 3H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,37-1,10 (m, 6H), 0,96-0,77 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 501,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,17 мин, способ B.

Пример 53. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)-2-изопропоксибензамид (соединение 53)



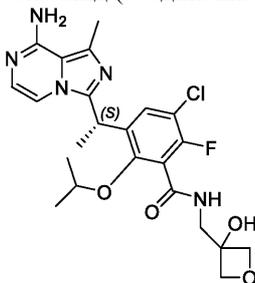
Данное соединение (45 мг, 37,5%) получают из соединения 15-13 и (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 6,92 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,54 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,84 (d, J=3,9 Гц, 2H), 1,61-1,54 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,45 мин, способ В.

Пример 54. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-N-(1-((диметиламино)метил)циклопропил)-6-фтор-2-изопропоксибензамид (соединение 54)



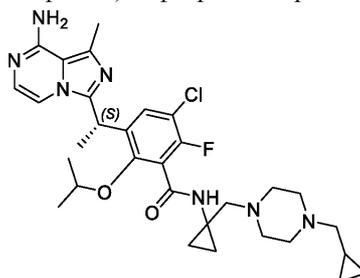
Данное соединение (33 мг, 26,6%) получают из соединения 15-13 и 1-((диметиламино)метил)циклопропан-1-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,91 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,38-4,24 (s, 1H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,20-1,11 (m, 5H), 1,05 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,93-0,78 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 502,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,57 мин, способ А.

Пример 55. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-N-(1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-2-изопропоксибензамид (соединение 55)



Данное соединение (51 мг, 42%) получают из соединения 15-13 и 3-(аминометил)оксетан-3-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,54-4,74 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 2H), 4,41-4,36 (m, 2H), 3,64-3,48 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,08 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 491,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,8 мин, способ В.

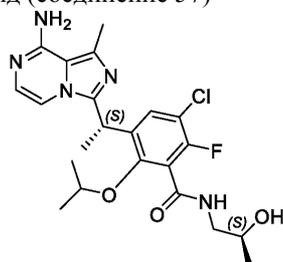
Пример 56. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-N-(1-((4-циклопропилметил)пиперазин-1-ил)метил)циклопропил)-6-фтор-2-изопропоксибензамид (соединение 56)



Данное соединение (55 мг, 37,4%) получают из соединения 15-13 и 1-((4-циклопропилметил)пипе-

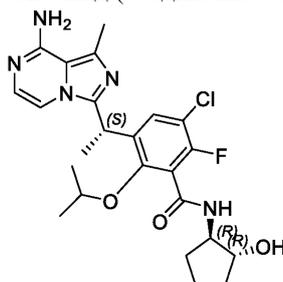
разин-1-ил)метил)циклопропан-1-амин аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,47-2,23 (m, 7H), 2,13 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,56 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=5,9$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J=5,9$ Гц, 3H), 0,82-0,74 (m, 1H), 0,73-0,69 (m, 2H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,47-0,37 (m, 2H), 0,08-0,01 (m, 2H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 597,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,6 мин, способ В.

Пример 57. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((S)-2-гидроксипропил)-2-изопропоксибензамид (соединение 57)



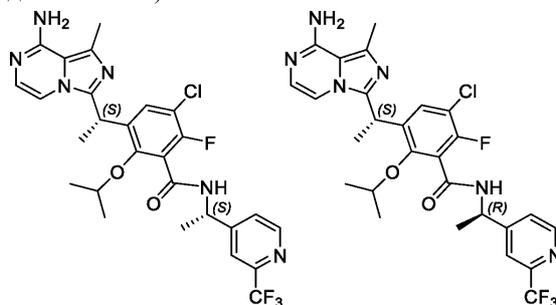
Данное соединение (19 мг, 16,7%) получают из соединения 15-13 и (S)-1-аминопропан-2-ола способом, подобным соединению 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,67 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,00-6,70 (m, 3H), 4,88-4,74 (m, 1H), 4,70 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,58 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,07 (t, $J=5,6$ Гц, 6H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 463,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,02 мин, способ В.

Пример 58. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-2-изопропоксибензамид (соединение 58)



Данное соединение (81 мг, 67%) получают из соединения 15-13 и (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,81-4,71 (m, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,55 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,48-1,33 (m, 2H), 1,16 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,04 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,99 мин, способ В.

Пример 59. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)этил)бензамид (соединение 59А) и 3-((S)-1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)этил)бензамид (соединение 59В)



Соединение 59А

Соединение 59В

Данные соединения были получают из соединения 15-13 и 1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)этан-1-амин аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. Изомеры получают хиральным разделением.

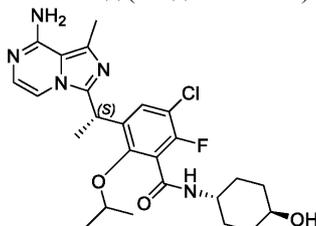
Соединение 59А: 136 мг, 31,9%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,26-5,16 (m, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (d, $J=7,1$ Гц, 3H),

1,43 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,93 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 578,7. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,68 мин, способ С.

Соединение 59В: 103 мг, 24%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,42 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,77 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J=4,7 Гц, 1H), 6,85 (d, J=4,7 Гц, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,29-5,17 (m, 1H), 4,82-4,69 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,59 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,43 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J=5,7 Гц, 3H), 0,89 (d, J=5,7 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 578,7. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,18 мин, способ С.

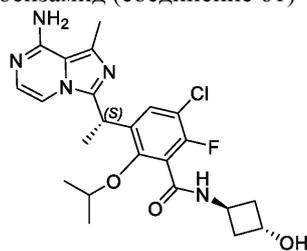
Колонка	CHIRALPAK ID
Размер колонки	2 см × 25 см × 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан(10 мМ NH ₃ -MeOH):EtOH = 80:20
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	58 мг/мл в EtOH:ДХМ = 3:1
Оборудование для	Prep-HPLC-Gilson
препаративной ВЭЖХ	

Пример 60. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)-2-изопропоксибензамид (соединение 60)



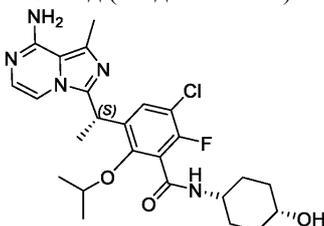
Данное соединение (50 мг, 39%) получают из соединения 15-13 и транс-4-аминоциклогексан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,85 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,42 (brs, 2H), 4,76 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,65 (brs, 1H), 3,34 (brs, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 4H), 1,56 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,28-1,20 (m, 4H), 1,17 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 504,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 4,372 мин, способ С.

Пример 61. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((транс)-3-гидроксициклобутан)-2-изопропоксибензамид (соединение 61)



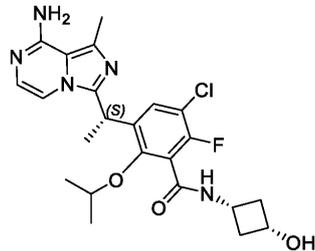
Данное соединение (80 мг, 75%) получают из соединения 15-13 и транс-3-аминоциклобутан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (brs, 1H), 7,45 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,32 (brs, 1H), 6,89 (brs, 1H), 6,72 (brs, 2H), 5,09 (brs, 1H), 4,79 (brs, 1H), 4,44 (brs, 1H), 4,28 (brs, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,16 (brs, 4H), 1,58 (brs, 3H), 1,19 (brs, 3H), 1,07 (brs, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 476,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,669 мин, способ К.

Пример 62. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((цис)-4-гидроксициклогексил)-2-изопропоксибензамид (соединение 62)



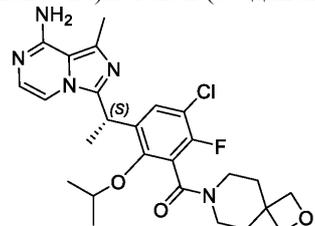
Данное соединение (70 мг, 55%) получают из соединения 15-13 и цис-4-аминоциклогексан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (brs, 1H), 7,35 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (brs, 1H), 6,85 (brs, 1H), 6,50 (brs, 2H), 4,76 (brs, 1H), 4,48 (brs, 1H), 4,38 (brs, 1H), 3,75 (brs, 1H), 3,66 (brs, 1H), 2,55 (brs, 3H), 1,69-1,41 (m, 8H), 1,17 (brs, 3H), 1,05 (brs, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 504,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,045 мин, способ L.

Пример 63. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((цис)-3-гидроксициклобутил)-2-изопропоксибензамид (соединение 63)



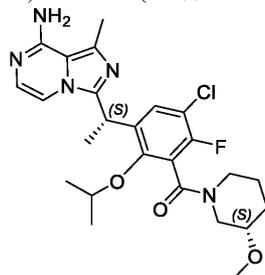
Данное соединение (70 мг, 59%) получают из соединения 15-13 и цис-3-аминоциклобутан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,89 (brs, 1H), 7,44 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,32 (brs, 1H), 6,89 (brs, 1H), 6,81 (brs, 2H), 5,13 (brs, 1H), 4,79 (brs, 1H), 4,42 (brs, 1H), 3,82 (brs, 2H), 2,59-2,51 (m, 5H), 1,77 (brs, 2H), 1,58 (brs, 3H), 1,19 (brs, 3H), 1,07 (brs, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 476,2. ВЭЖХ: 214 нм, 98%, 254 нм, 98%. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,358 мин. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,36 мин, способ F.

Пример 64. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензил(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)метанон (соединение 64)



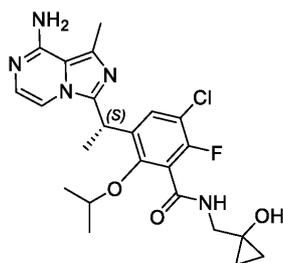
Данное соединение (70 мг, 54%) получают из соединения 15-13 и оксалат 2-окса-7-азаспиро[3,5]нонана аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,41 (d, $J=6,5$ Гц, 0,3H), 7,31 (d, $J=6,5$ Гц, 0,7H), 7,25 (brs, 0,3H), 7,16 (brs, 0,7H), 6,85 (brs, 1H), 6,56 (brs, 2H), 4,74 (brs, 1H), 4,43-4,17 (m, 4,7H), 3,76 (brs, 0,6H), 3,57 (brs, 0,6H), 3,34 (brs, 0,8H), 3,14 (brs, 0,8H), 2,95 (brs, 1,5H), 2,59-2,53 (m, 3H), 1,87 (brs, 1H), 1,82-1,60 (m, 5H), 1,57-1,52 (brs, 1H), 1,20 (brs, 4H), 1,13 (brs, 1H), 0,95 (brs, 1H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 516,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 6,206 мин, способ F.

Пример 65. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензил((S)-3-метоксипиперидин-1-ил)метанон (соединение 65)



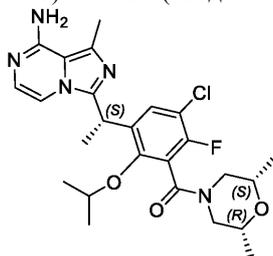
Данное соединение (70 мг, 55%) получают из соединения 15-13 и (S)-3-метоксипиперидина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,51-7,22 (m, 2H), 7,00 (brs, 2H), 6,92-6,79 (m, 1H), 4,87-4,72 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 0,3H), 4,46-4,34 (m, 0,6H), 4,30-4,21 (m, 0,2H), 4,14 (d, $J=13,2$ Гц, 0,3H), 4,06-3,94 (m, 0,5H), 3,60 (brs, 0,3 H), 3,52-3,40 (m, 0,7H), 3,31 (s, 1,5 H), 3,27 (s, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 3,08-2,88 (m, 2,5H), 2,58 (brs, 3H), 2,02-1,78 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 3H), 1,60-1,52 (m, 1,5H), 1,51-1,29 (m, 1,5H), 1,29-1,12 (m, 4,8H), 0,97 (d, $J=5,9$ Гц, 0,8H), 0,88 (d, $J=5,8$ Гц, 0,4H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 516,2. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 6,817 мин, способ G.

Пример 66. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-2-изопропоксибензамид (соединение 66)



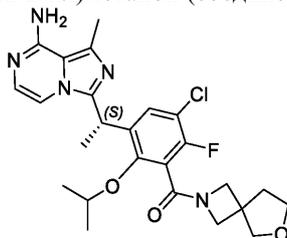
Данное соединение (50 мг, 42%) получают из соединения 15-13 и 1-(аминометил)циклопропан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,74 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,08 (brs, 2H), 6,89 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,80 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,39 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,58 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,54 (brs, 4H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 476,1. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,187 мин, способ F.

Пример 67. (3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метанон (соединение 67)



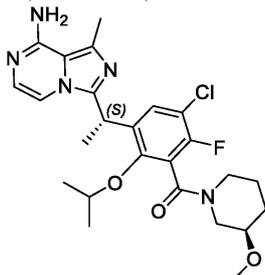
Данное соединение (40 мг, 31%) получают из соединения 15-13 и (2R,6S)-2,6-диметилморфолина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,51-7,41 (m, 0,6H), 7,36-7,28 (m, 0,6H), 7,26 (d, $J=5,2$ Гц, 0,4H), 7,22 (d, $J=5,1$ Гц, 0,4H), 6,87 (d, $J=5,1$ Гц, 0,3H), 6,84-6,80 (m, 0,7H), 6,64 (brs, 2H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,53-4,33 (m, 1,5H), 4,32-4,22 (m, 0,4H), 4,15-4,07 (m, 0,2H), 3,52 (brs, 1,9H), 3,02 (d, $J=12,0$ Гц, 0,5H), 2,90-2,72 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 0,5H), 2,60-2,56 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 1,68 (t, $J=6,9$ Гц, 2,2H), 1,59-1,54 (m, 0,8H), 1,29 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,27-1,21 (m, 4H), 1,18-1,12 (m, 3H), 1,08-1,00 (m, 1H), 0,97-0,85 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 503,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 2,602 мин, способ F.

Пример 68. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метанон (соединение 68)



Данное соединение (40 мг, 31%) получают из соединения 15-13 и оксалат 6-окса-2-азаспиро[3.4]октана аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,83 (brs, 1H), 6,69 (brs, 2H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,35 (brs, 1H), 4,04 (brs, 2H), 3,87-3,61 (m, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,65 (brs, 3H), 1,23 (d, $J=10,2$ Гц, 6H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 501,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 11,092 мин, способ А.

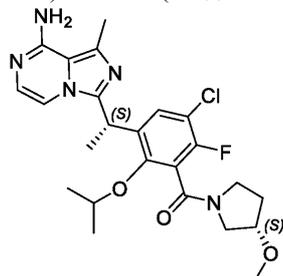
Пример 69. (3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)((R)-3-метоксипиперидин-1-ил)метанон (соединение 69)



Данное соединение (70 мг, 55%) получают из соединения 15-13 и (R)-3-метоксипиперидина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,48-7,27 (m,

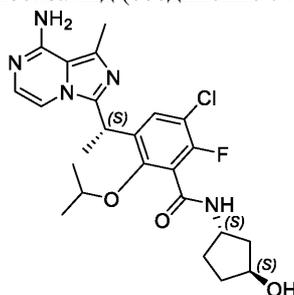
2H), 7,07 (brs, 2H), 6,92-6,80 (m, 1H), 4,86-4,72 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 0,5H), 4,45-4,30 (m, 0,5H), 4,30-4,12 (m, 0,5H), 3,82-3,37 (m, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,23-3,10 (m, 1,5H), 3,10-2,88 (m, 1,5H), 2,83 (brs, 0,5H), 2,60-2,56 (m, 3H), 1,89 (brs, 1H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,32-1,14 (m, 6H), 1,06-1,02 (m, 0,4H), 0,99-0,92 (m, 0,6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 501,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 5,630 мин, способ А.

Пример 70. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксибензил((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон (соединение 70)



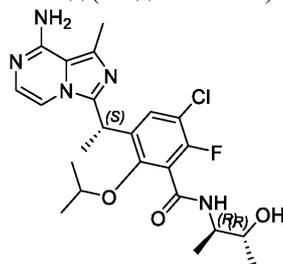
Данное соединение (70 мг, 57%) получают из соединения 15-13 и (S)-3-метоксипирролидина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,50-7,24 (m, 2H), 7,19-6,74 (m, 3H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 0,6H), 4,33-4,20 (m, 0,4H), 4,09-3,92 (m, 0,6H), 3,88 (brs, 0,4H), 3,68-3,37 (m, 2H), 3,27-2,91 (m, 5H), 2,65-2,54 (m, 3H), 1,97 (brs, 2H), 1,65 (brs, 2H), 1,54 (brs, 1H), 1,26-1,14 (m, 5H), 0,94-0,84 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 501,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,679 мин, способ F.

Пример 71. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-2-изопропоксибензамид (соединение 71)



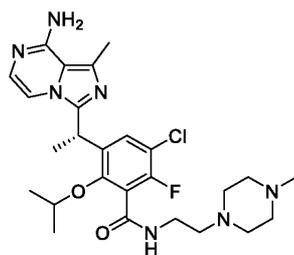
Данное соединение (49 мг, 40%) получают из соединения 15-13 и (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,41-7,24 (m, 3H), 6,92 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,81 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,17 (brs, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 4H), 1,50-1,34 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 489,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 6,423 мин, способ А.

Пример 72. 3-((S)-1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-N-((2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-2-изопропоксибензамид (соединение 72)



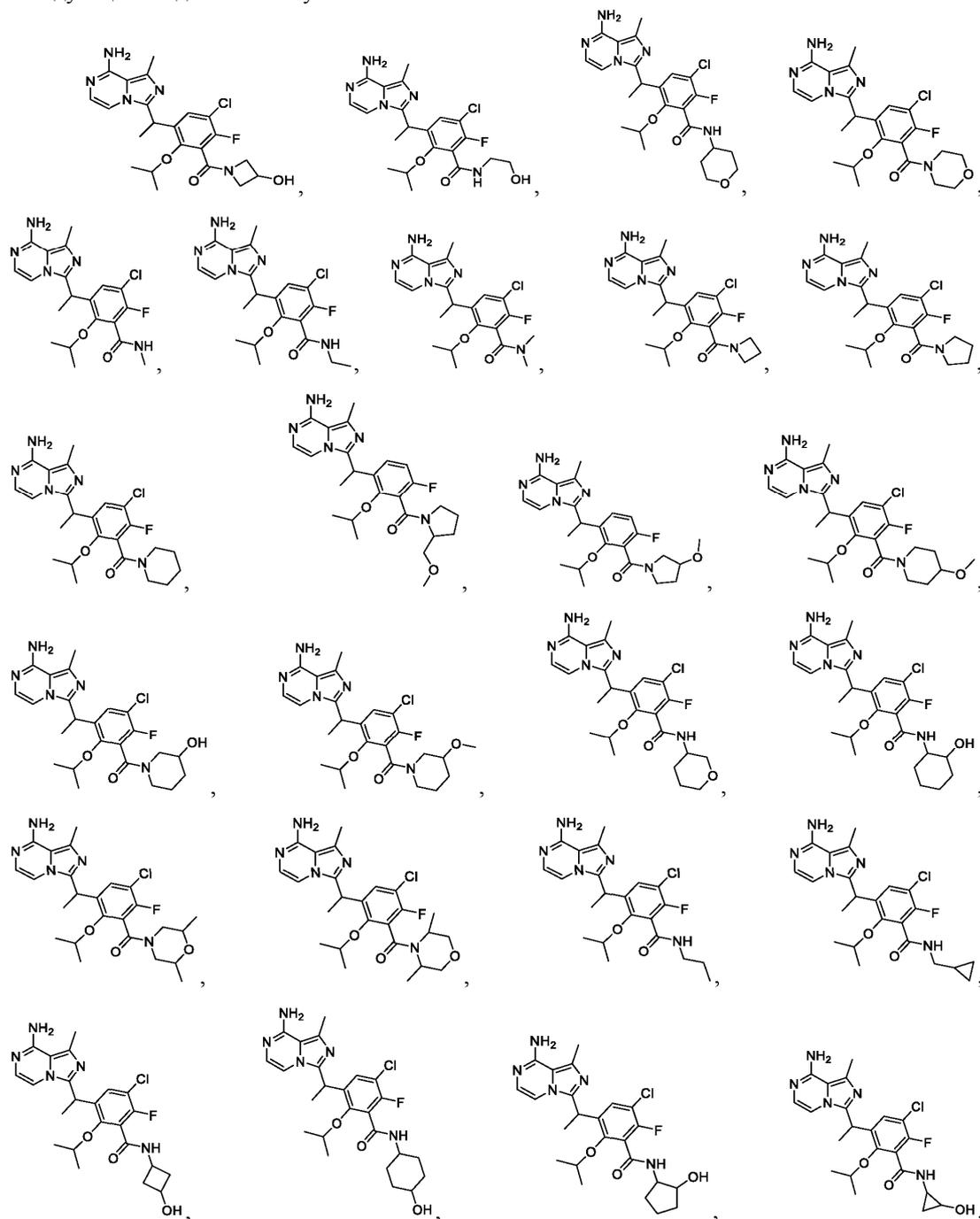
Данное соединение (80 мг, 66%) получали из соединения 15-13 и (2R,3R)-3-аминобутан-2-ола аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,88 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,79 (brs, 2H), 4,79 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,08-1,03 (m, 6H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 477,8. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,655 мин, способ С.

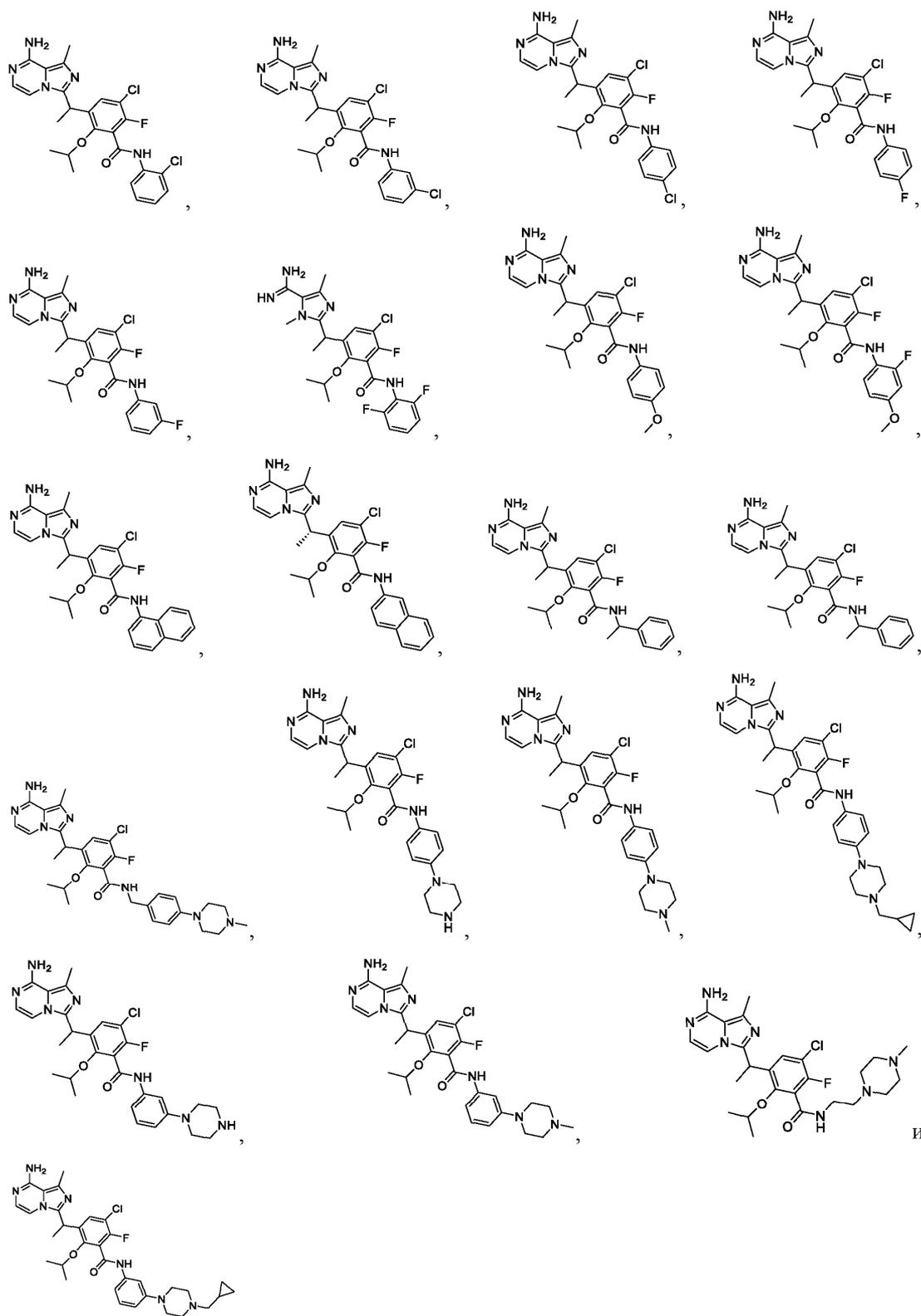
Пример 73. (S)-3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропокси-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензамид (соединение 73)



Данное соединение (93 мг, 72,1%) получают из соединения 15-13 и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-амина аналогично способу получения соединения 15-14 в примере 15. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64-8,61 (t, 1H), 7,39-7,37 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,25-7,24 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,86-6,85 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,43 (brs, 2H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,43-2,18 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 1,59-1,57 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,19-1,18 (d, $J=5,6$ Гц, 3H), 1,10-1,08 (d, $J=5,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 532,1. ВЭЖХ: 214 нм, 96,79%, 254 нм, 100%. Время удерживания в хиральной ВЭЖХ: 3,67 мин, способ В.

Следующие соединения получают аналогичным способом





Биологические анализы.

I. Анализ PI3Kδ.

Соединения по изобретению тестируют на ингибирование активности киназы PI3Kδ с применением коммерческого набора анализа киназы ADP-Glo™ Kinase Assay (Promega Corporation) и следуя инструкции производителя. Кратко, рекомбинантный фермент PI3K (p110δ/p85α), субстрат липидкиназы и соединения по настоящему изобретению в серийном разведении инкубируют в течение 0,5 ч при комнатной температуре. АТФ добавляют для инициирования киназной реакции. После инкубации в течение 1 ч при комнатной температуре добавляют реагент ADP-Glo™ для прекращения киназной реакции и истощения оставшегося АТФ. После инкубации в течение 1 ч при комнатной температуре добавляют реагент для обнаружения киназы, для одновременной конвертации АДФ в АТФ и измерения вновь синтезиро-

ванного АТФ с применением реакции люцифераза/люциферин. После инкубации в течение 0,5 ч при комнатной температуре полученную люминесценцию измеряли на планшете ридере PHERAstar FS (BMG LABTECH). Остаточную активность фермента в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывают на основе люминесценции. IC_{50} для каждого соединения получали путем подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью программного обеспечения Graphpad Prism. Значения IC_{50} примеров представлены в табл. 1, как определено с помощью анализа РІЗК дельта.

II. Анализы РІЗК α , β и γ .

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, тестируют на ингибирование рекомбинантных РІЗК (p110 α /p85 α), РІЗК (p110 β /p85 α) и РІЗК (p110 γ) с применением того же способа, что и РІЗК (p110 δ /p85 α), за исключением того, что инкубирование в течение 2 ч применяли к РІЗК (p110 β /p85 α) киназной реакции. Селективность примеров представлена в табл. 1, как определено с помощью анализов РІЗК α , β и γ .

Таблица 1. Ферментативная активность IC_{50} или максимальное ингибирование (%) при 0,5 мкМ для соединений по изобретению

Соединение	Ферментативная активность IC_{50} (нМ) или максимальное ингибирование (%) при 0,5 мкМ			
	РІЗК α	РІЗК β	РІЗК δ	РІЗК γ
1	более 50000	более 50000	9,7	9800
2	более 50000	более	14	5500

040339

		50000		
3	49000	34000	6,3	19000
4	25000	24000	1,9	3100
4A	13000	11000	1,0	2000
4B	--	--	более 1000	--
5	56000	16000	3,3	10000
5A	21000	20000	1,5	6300
5B	--	--	93	--
6	более 50000	более 50000	2,9	17000
7	более 50000	более 50000	6,0	17000
8	49000	16000	2,3	6800
9	43000	18000	2,9	9200
10	34000	22000	3,0	9000
11	31000	6200	2,0	7300
12	более 50000	более 50000	3,7	14000
13A	20000	более 50000	3,0	9300
13B	--	--	более 1000	--
14A	18000	13000	1,4	7900
14B	--	--	320	--
15	36000	более 50000	1,8	6700
16	20000	17000	4,0	11000
17	77000	72000	3,8	14000
18	19000	12000	2,4	6500
19	33000	60000	2,0	10000
20	--	--	2,1	--
21	33000	28000	1,4	3900
22	--	--	3,7	--
23	--	--	9,9	--
24	36000	16000	1,6	5800

040339

25	24000	8700	1,9	6000
26	24000	17000	0,86	6500
27	32000	3000	0,93	3900
28	24000	6800	1,2	4800
29	11000	9900	1,1	2100
30	17000	14000	0,97	7700
31	25000	16000	3,1	6200
32	--	--	3,2	--
33	9300	13000	1,3	2200
34	36000	11000	1,4	3200
35	46000	19000	1,3	6000
36	9500	13000	2,0	460
37	11000	11000	0,56	2500
38	6100	25000	1,4	3200
39	10000	2300	0,90	28000
40	--	--	6,5	--
41	20000	4900	0,99	5500
42	36000	21000	1,2	4800
43	21000	более 50000	2,2	3400
44	20000	30000	0,74	5000
45	16000	32000	1,1	2800
46	9700	39000	0,94	2100
47	27000	26000	2,5	5800
48	--	--	9,1	--
49	--	--	3,9	--
50	15000	20000	1,2	6100
51	27000	6400	0,97	4500
52	10000	40000	1,4	2500
53	14000	11000	0,68	2400
54	--	--	11	--
55	13000	11000	1,8	2200
56	28000	44000	1,9	4500
57	18000	12000	1,1	4900

58	14000	16000	2,2	2800
59A	8300	14000	2,1	1200
59B	14000	26000	1,5	2800
60	11000	35000	0,95	6300
61	21000	12000	1,4	4500
62	17000	29000	1,4	9000
63	38000	7400	1,1	4200
64	более 50000	более 50000	1,6	14000
65	50000	более 50000	2,9	6900
66	14000	12000	2,2	3400
67	--	--	8,0	--
68	40000	23000	1,7	4600
69	более 50000	более 50000	2,0	5200
70	41000	более 50000	1,9	6700
71	14000	13000	1,4	3400
72	--	--	6,8	--
73	14000	14000	2,8	9500

Следующие анализы также применяли для определения фармакокинетических (ФК) данных и данных о гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) некоторых примеров соединений по изобретению.

III. Фармакокинетические свойства соединений у крыс Спрег-Доули после внутривенного (ВВ) и перорального введения (ПР).

Получение дозы композиции.

Раствор дозы для инъекции получали следующим образом: взвешивают 1,0 мг тестируемого соединения и растворяют в 0,32 мл диметилацетамида (ДМА). Затем раствор дополнительно разбавляют 0,36 мл этанола и 0,32 мл пропиленгликоля. Конечная концентрация тестируемого соединения составляла 1,0 мг·мл⁻¹.

Раствор дозы для перорального введения получают следующим образом: 5,0 мг тестируемого соединения взвешивают и диспергируют в 10 мл 0,5% метилцеллюлозы (МЦ). Конечная концентрация тестируемого соединения составляла 1 мг·мл⁻¹.

Животные.

Самцов крыс Спрег-Доули (данные также обобщены в табл. 2) помещают в полипропиленовые клетки с твердым дном со стерилизованными подстилками, и они получают стерилизованную диету и стерилизованную воду. Помещение контролируют на влажность (целевой средний диапазон от 40 до 70%) и температуру (целевой средний диапазон от 18 до 26°C) со сменами воздуха/час от 10 до 20 раз. Световой цикл поддерживают при 12-часовом освещении и 12-часовой темноте. Только животные, которые казались здоровыми, были отобраны для настоящего исследования на основе общего состояния здоровья, массы тела или другой соответствующей информации. Животных обрабатывают в соответствии с определенной схемой лечения, как показано в табл. 3.

Таблица 2. Информация о животных

Род	Пол	Вид	Источник	Возраст	Масса (г)	Заказано	Отобрано
Крыса	Самец	Спрег-Доули (СД)	Vital River	8 недель	220-250	7	6

Таблица 3. График обработки животных

Группы	Количество	Величина дозы (мг·кг ⁻¹)	Концентрация (мг·мл ⁻¹)	Носитель	Способ введения дозы	Режим	Голод/питание	Время взятия замера
1-3	3	1,0	1,0	32% ДМА, 36% этанол, 32% пропиленгликоль	Хвостовая вена ВВ	Однократная	Голод	Пре-доза, 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 часа
4-6	3	5,0 или 10,0	1,0	0,5% МЦ	Перорально	Однократная	Голод	Пре-доза, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 часа
								часа

Дизайн исследования.

Все процедуры, выполненные на животных, проведены в соответствии с установленными разработанными принципами, рассмотрены и одобрены независимым институциональным наблюдательным советом.

Самцы крыс Спрег-Доули голодали в течение ночи со свободным доступом к питьевой воде перед обработкой. В первый день животных взвешивают и рассчитывают фактический объем дозы для каждого животного по следующей формуле:

$$\text{Объем дозы (мл)} = \left[\frac{\text{Номинальная доза (мг·кг}^{-1}\text{)}}{\text{Концентрация дозы (мг·мл}^{-1}\text{)}} \right] \times \text{Масса тела животного (кг)}$$

(1)

Трем крысам вводят однократную внутривенную дозу 1 мг·мл⁻¹ путем инъекции в хвостовую вену, а другим трем крысам вводят однократную пероральную дозу 5 или 10 мг·мл⁻¹. Растворы доз были свежеприготовленными перед введением дозы. Фактическую массу тела и фактический введенный объем регистрируют соответственно. Через четыре часа после введения дозы крысам позволяют принимать пищу.

Образцы крови (приблизительно 150 мкл) отбирают в разное время из катетера яремной вены в пробирки с ЭДТА-К₂. Цельную кровь обрабатывают центрифугированием при 3000 g в течение 10 мин. Образцы плазмы собирают и хранят при -80°C в морозильной камере перед анализом. Время забора крови регистрируют соответственно.

Тестирование образцов.

Образцы дозы для ВВ и ПР введения разбавляют MeOH: H₂O (4:1, об./об.) до достижения концентрации 2 мг·мл⁻¹ соответственно. Затем к 2,5 мкл разбавленных образцов добавляют чистую плазму 47,5 мкл, а затем обрабатывают как образец плазмы. Аликвоту 10 мкл смеси впрыскивают в систему ЖХ-МС/МС. Фармакокинетические (ФК) данные тестируемых соединений получают, как показано в табл. 4.

Таблица 4. ФК данные на крысах для соединений 60 и 73

Соединение	ВВ (1 мг/кг)				ПР (5 мг/кг для соединения 60 и 10 мг/кг для соединения 73)				
	t _{1/2} (ч)	Cl (мл·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹)	AUC _{0-inf} (ч·нг·мл ⁻¹)	V _{dSS} (л·кг ⁻¹)	t _{1/2} (ч)	t _{макс} (ч)	C _{макс} (нг·мл ⁻¹)	AUC _{0-inf} (ч·нг·мл ⁻¹)	F %
		¹⁾							
60	0,6	76,6	218,4	3,3	2,0	0,3	132,8	159,1	14,6
73	8,2	86,6	193,7	59,4	5,6	1,5	220,3	918,1	34,9

IV. Проникновение в мозг соединений у самцов мышей C57BL/6 после перорального введения.

Получение дозы композиции.

Приблизительно 4 мг тестируемого соединения взвешивают и диспергируют в 0,5% метилцеллюлозе (МЦ). После этого всю смесь встряхивают до образования раствора или суспензии. Конечная концентрация тестируемого соединения составляла 1 мг·мл⁻¹. Концентрацию тестируемого соединения в дозированных композициях определяют в пределах от 85 до 115% от номинальных значений.

Животные.

Самцов мышей C57BL/6 содержат в полипропиленовых клетках с твердым дном и стерилизованными подстилками. Помещение контролируют на влажность (целевой средний диапазон от 40 до 70%) и температуру (целевой средний диапазон от 20 до 25°C) со сменами воздуха/час от 10 до 20. В комнате поддерживают 12-часовой цикл свет/темнота, за исключением перерывов на учебную деятельность. Мышам дают стерилизованную диету и воду. Все животные были исследованы при получении и прошли акклиматизацию в течение не менее 3 дней. Только животные, которые казались здоровыми, были отобраны для исследования на основе общего состояния здоровья, массы тела или других соответствующих данных в зависимости от ситуации.

Дизайн исследования.

Все процедуры, выполненные на животных, проведены в соответствии с установленными разработанными принципами, рассмотрены и одобрены независимым институциональным наблюдательным советом. Животных обрабатывают в соответствии с определенным графиком.

Самцы мышей голодают всю ночь со свободным доступом к питьевой воде до обработки. В первый день животных взвешивают и рассчитывают фактический объем дозы для каждого животного по следующей формуле:

$$\text{Объем дозы (мл)} = [\text{Номинальная доза (мг}\cdot\text{кг}^{-1})/\text{Концентрация дозы (мг}\cdot\text{мл}^{-1})] \times \text{Масса тела животного (кг)} \quad (1)$$

Мышам вводят тестируемое соединение в дозе 10 мг·мл⁻¹ через пероральный зонд соответственно. Композиции доз были свежеприготовленными. Фактическую массу тела и фактический введенный объем регистрируют соответственно.

Трех мышей умерщвляют под диоксидом углерода для отбора образцов через 1, 2 и 4 ч после введения дозы соответственно. Образцы крови (приблизительно 0,2 мл) собирают путем пункции сердца в пробирки с антикоагулянтом (с ЭДТА-Ка). Пробирки осторожно переворачивают несколько раз, чтобы обеспечить перемешивание. Цельную кровь центрифугируют для отбора плазмы при 5500 об/мин в течение 10 мин. Мозг собирают сразу после эвтаназии. Время сбора образцов регистрируют соответствующим образом. После удаления избытка воды мозг взвешивают и гомогенизировали водой 5× (мас./об.) на ледяной бане. Образцы хранят при температуре ниже минус 20°C в морозильной камере до анализа.

Тестирование образцов.

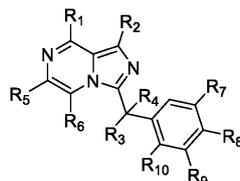
Для образцов плазмы: к аликвоте 10 мкл образца добавляют 500 мкл ацетонитрила, который содержит IS (верапамил, 5 нг·мл⁻¹ и глибенкламид, 50 нг·мл⁻¹) для осаждения белка, смесь встряхивают на вортке в течение 1 мин, затем центрифугируют при 13000 об/мин в течение 8 мин, затем к 70 мкл супернатанта добавляют 70 мкл воды, затем встряхивают на вортке в течение 10 мин. Аликвоту 10 мкл смеси впрыскивают в систему ЖХ-МС/МС.

Для образцов мозга: к аликвоте 50 мкл образца добавляют 250 мкл ацетонитрила, который содержит IS (верапамил, 5 нг·мл⁻¹ и глибенкламид, 50 нг·мл⁻¹) для осаждения белка, смесь встряхивают на вортке в течение 1 мин, затем центрифугируют при 13000 об/мин в течение 8 мин, затем к 70 мкл супернатанта добавляют 70 мкл воды, затем встряхивают на вортке в течение 10 мин. Аликвоту 10 мкл смеси впрыскивают в систему ЖХ-МС/МС. Получают данные о гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) для тестируемых соединений.

Хотя вышеприведенное письменное описание изобретения позволяет специалисту в данной области техники получать и применять то, что в настоящее время считается его лучшим вариантом, специалистам в данной области техники будет понятно и принято во внимание существование вариантов, комбинаций и эквивалентов конкретных вариантов осуществления, способов и примеров, приведенных в настоящем документе. Следовательно, изобретение не должно быть ограничено вышеописанными вариантами осуществления, способами и примерами, но должно быть ограничено всеми вариантами осуществления и способами в пределах объема и сущности изобретения, как заявлено.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль,

где R₁ представляет собой -NR_aR_b, где каждый R_a и R_b независимо представляет собой водород,

R₂ представляет собой водород или -C₁₋₆алкил,

R₃ и R₄, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет со-

бой водород или $-C_{1-6}$ алкил,

R_5 и R_6 каждый представляет собой водород,

R_7 и R_8 каждый независимо представляет собой водород или галоген,

R_{10} представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил,

R_9 представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$, где

R_{12} и R_{13} , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} ,

в качестве альтернативы, R_{12} и R_{13} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-12-членное насыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из $-NH$, $-O$ или $-S$, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} ,

R_{15} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, $-OR_{16}$, $-COR_{16}$, $-CO_2R_{16}$, $-NR_{16}R_{17}$, $-C_{1-6}$ алкил- $NR_{16}R_{17}$, где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил независимо необязательно замещен R_{19} , $-OR_{19}$, $-COR_{19}$ или $-CO_2R_{19}$,

где каждый из R_{16} или R_{17} независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, или

R_{16} и R_{17} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-12-членное насыщенное, частично или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из $-NH$ и $-O$, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{19} , и

где R_{19} независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, галоген- C_{1-6} алкил, циклоалкил или гетероцикл, где каждый указанный гетероцикл необязательно замещен $-C_{1-6}$ алкилом и где указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен циклоалкилом;

где "циклоалкил" содержит 3-12 атомов углерода,

"арил" относится к фенилу,

"гетероарил" относится к группе, выбранной из

5- или 6-членных ароматических моноциклических колец, содержащих 1 гетероатом, выбранный из N и O , в качестве кольцевых атомов, где остальные кольцевые атомы представляют собой углерод;

"гетероцикл" относится к кольцу, выбранному из 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членных моноциклических и бициклических, насыщенных колец, содержащих 1-2 гетероатома, выбранных из N , S или O в качестве кольцевых атомов.

2. Соединение по п.1, где R_3 представляет собой водород и R_4 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил.

3. Соединение по п.1, где каждый R_{12} и R_{13} представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

4. Соединение по п.3, где каждый R_{12} и R_{13} представляет собой водород или метил, этил, н-пропил или изопропил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

5. Соединение по п.1 или п.3, где R_{15} представляет собой водород, циклоалкил, арил, гетероцикл, $-OR_{16}$ или $-NR_{16}R_{17}$, где R_{16} и R_{17} являются такими, как определено в п.1, и где каждый указанный циклоалкил, арил или гетероцикл независимо необязательно замещен R_{19} , $-OR_{19}$ или $-COR_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в п.1.

6. Соединение по п.1 или 3, где R_{12} представляет собой водород и R_{13} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним заместителем R_{15} , который представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный R_{19} , $-OR_{19}$ или $-COR_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в п.1.

7. Соединение по п.6, где гетероциклильная группа представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один гетероатом азота, или 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один атом азота и 1 дополнительный гетероатом, выбранный из $-NH$ или $-O$, необязательно замещенное R_{19} , $-OR_{19}$ или $-COR_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в п.1.

8. Соединение по п.7, где гетероциклильная группа представляет собой пиперидинильную или пиперазинильную группу, необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алкилом.

9. Соединение по п.1, где R_{12} представляет собой водород и R_{13} представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

10. Соединение по п.9, где R_{13} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

11. Соединение по п.10, где R_{13} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

12. Соединение по любому из пп.9-11, где R_{15} представляет собой $-OR_{16}$, $-CO_2R_{16}$ или $-C_{1-6}$ алкил- $NR_{16}R_{17}$, или $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный $-OR_{19}$, где R_{16} и R_{17} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, необязательно образуют 5-8-членное насыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из $-NH$, и указанное кольцо необязательно замеще-

но по меньшей мере одним заместителем R_{19} , и где R_{16} , R_{17} и R_{19} являются такими, как определено в п.1.

13. Соединение по п.1, где R_{12} представляет собой водород и R_{13} представляет собой 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, NH или S, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

14. Соединение по п.13, где R_{13} представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O или NH, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

15. Соединение по п.14, где R_{13} представляет собой тетрагидрофурурил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

16. Соединение по любому из пп.13-15, где R_{15} представляет собой галоген или $-C_{1-6}$ алкил.

17. Соединение по п.1, где R_{12} представляет собой водород и R_{13} представляет собой арильную группу, выбранную из фенила и нафтила, необязательно замещенную по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

18. Соединение по п.17, где R_{15} представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил, $-OR_{16}$ или гетероцикл, необязательно замещенный R_{19} или $-OR_{19}$, где R_{16} и R_{19} являются такими, как определено в п.1.

19. Соединение по п.1, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членное насыщенное, частично или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из NH или -O-, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

20. Соединение по п.19, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 0 дополнительных гетероатомов, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

21. Соединение по п.20, где R_{15} представляет собой галоген, $-OR_{16}$, $-CO_2R_{16}$ или $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный $-OR_{19}$, где R_{16} и R_{19} являются такими, как определено в п.1.

22. Соединение по п.19, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 1 дополнительный гетероатом, выбранный из -NH или -O-, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

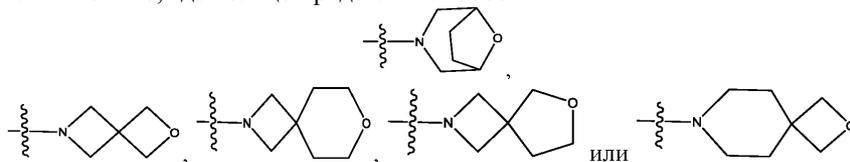
23. Соединение по п.22, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильное или пиперазинильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

24. Соединение по п.22 или 23, где R_{15} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или циклоалкил, где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен R_{19} , $-OR_{19}$ или $-COR_{19}$, где R_{19} является таким, как определено в п.1.

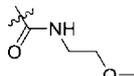
25. Соединение по п.19, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-12-членное насыщенное бициклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из -N или -O-, и указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

26. Соединение по п.25, где кольцо представляет собой бициклическое мостиковое или спиро-кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем R_{15} .

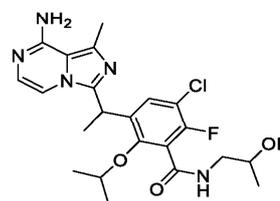
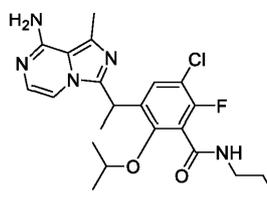
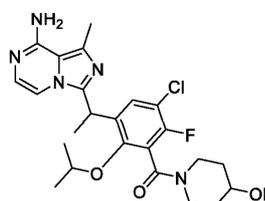
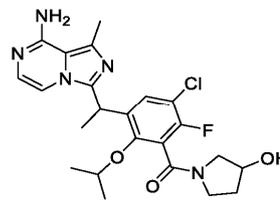
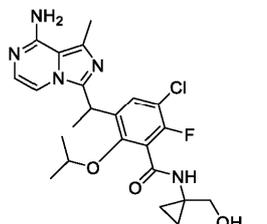
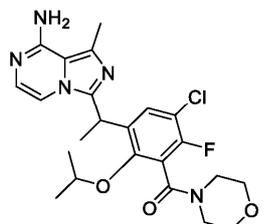
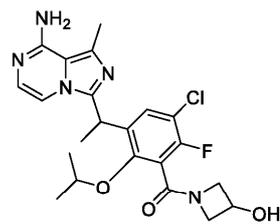
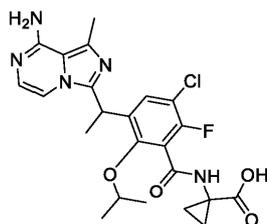
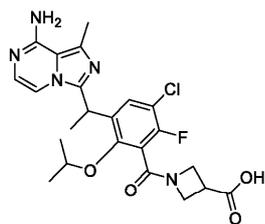
27. Соединение по п.26, где кольцо представляет собой



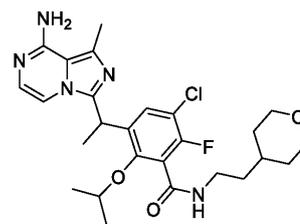
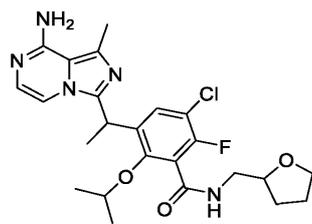
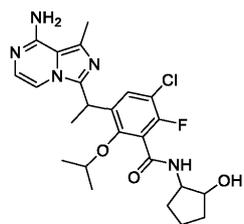
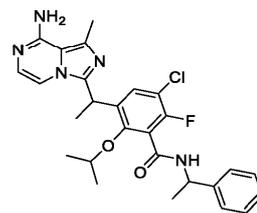
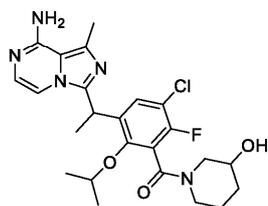
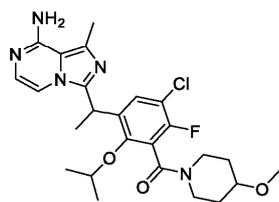
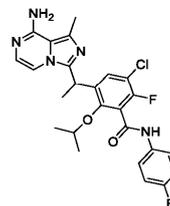
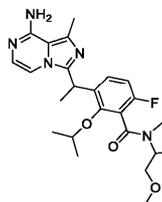
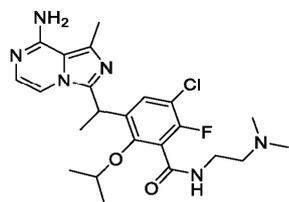
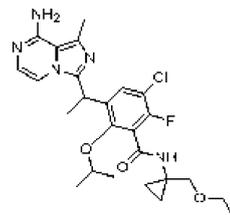
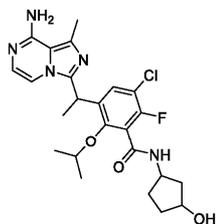
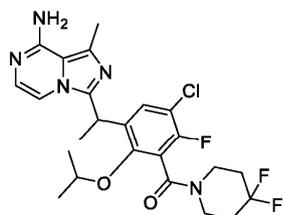
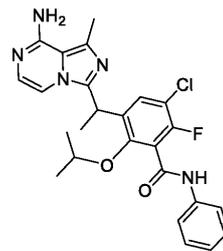
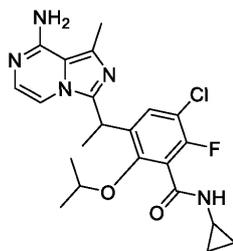
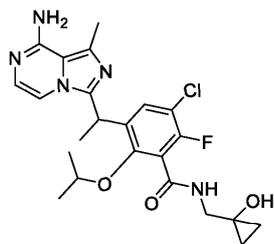
28. Соединение по п.1, где R_9 представляет собой



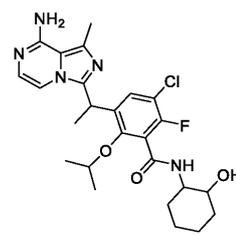
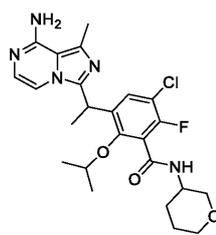
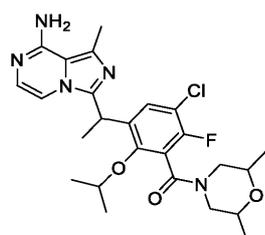
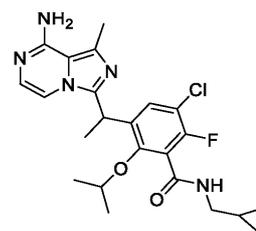
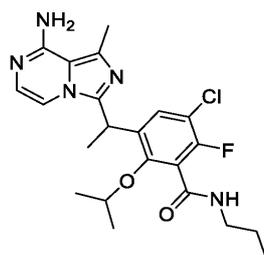
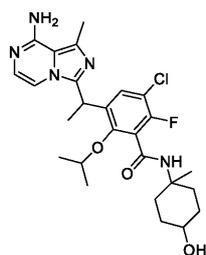
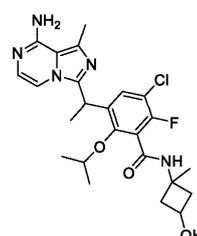
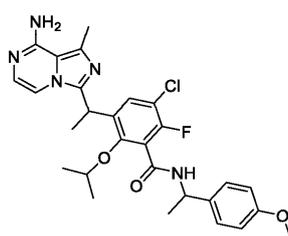
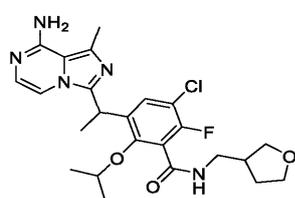
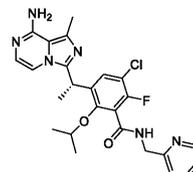
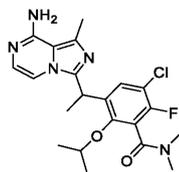
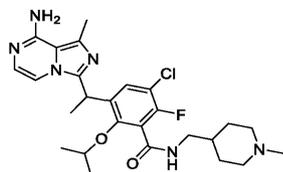
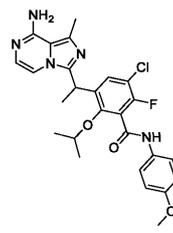
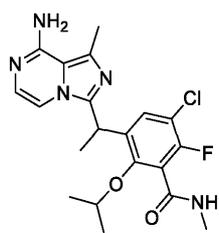
32. Соединение по п.1, которое представляет собой

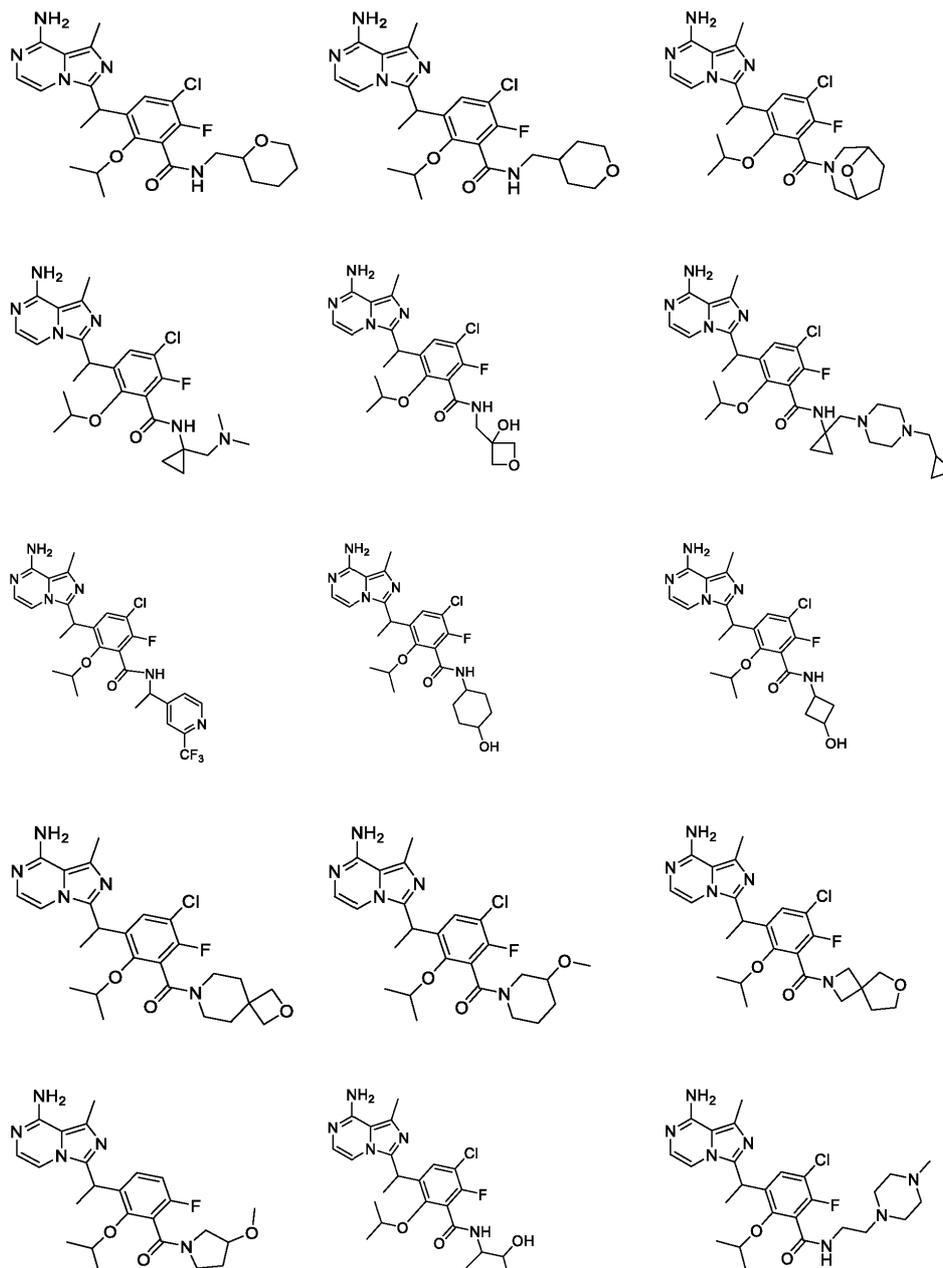


040339



040339

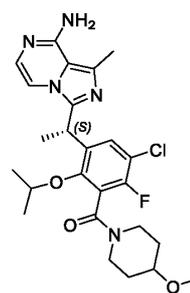
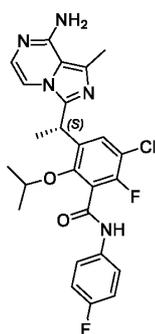
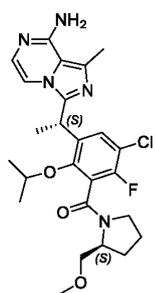
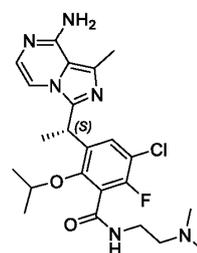
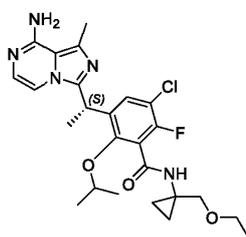
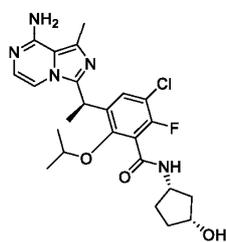
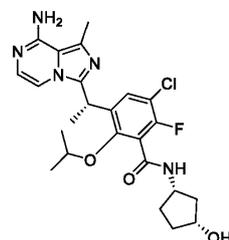
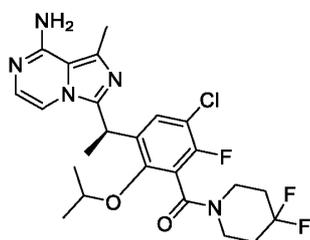
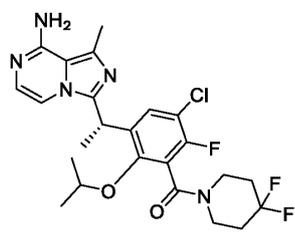
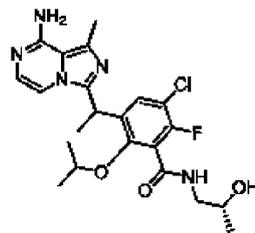
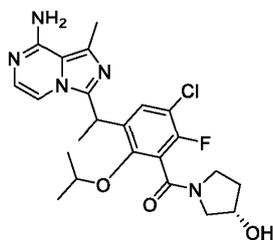
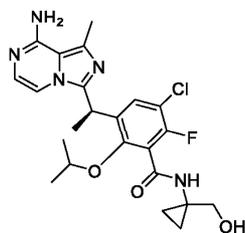
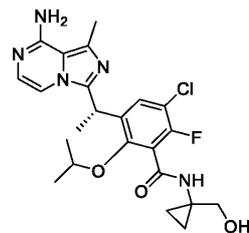
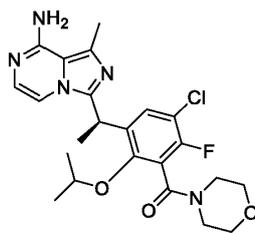
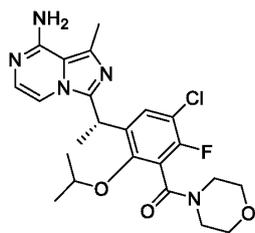


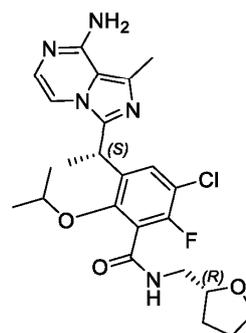
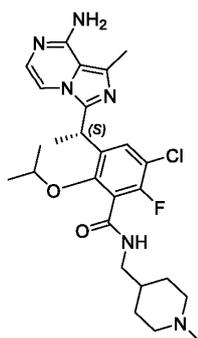
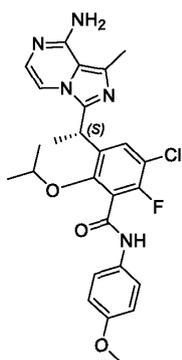
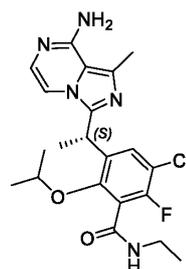
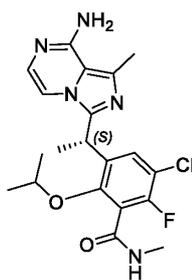
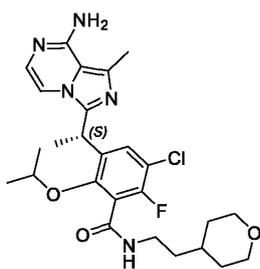
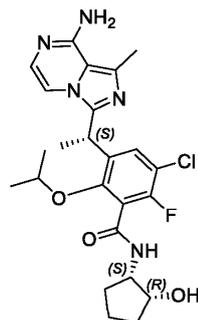
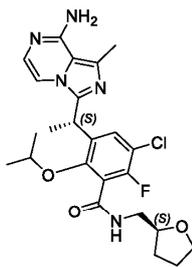
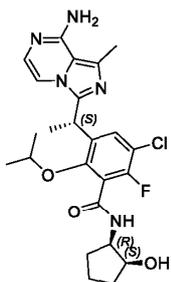
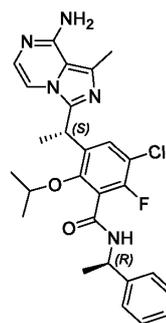
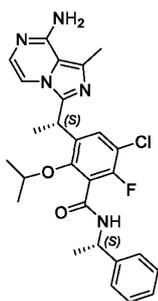
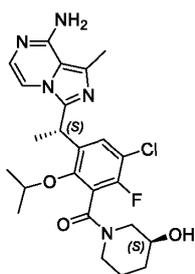


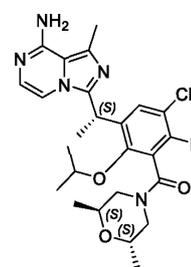
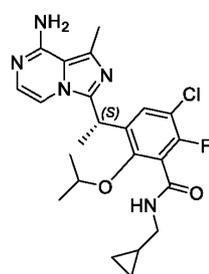
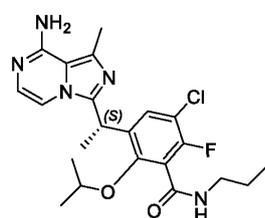
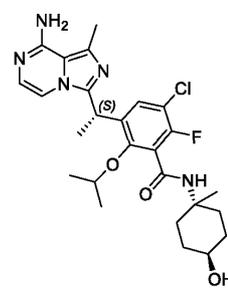
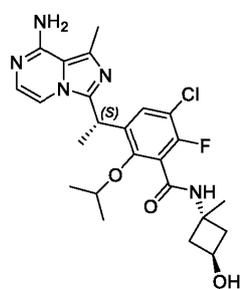
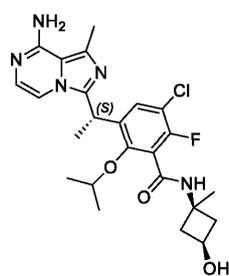
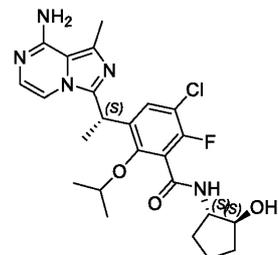
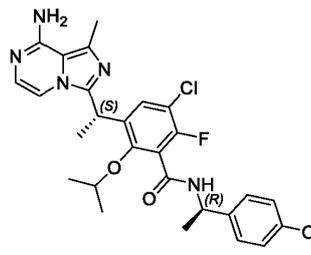
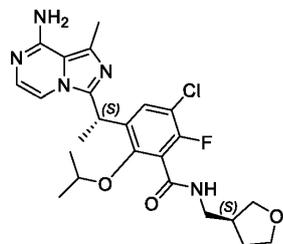
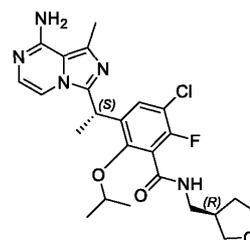
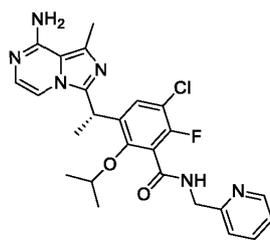
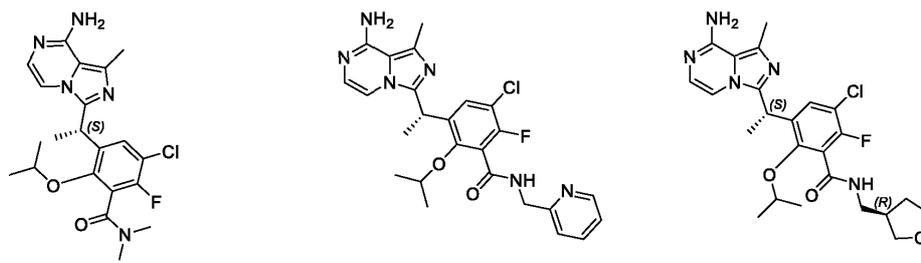
или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по п.1, которое представляет собой

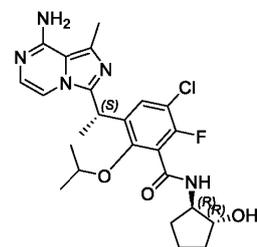
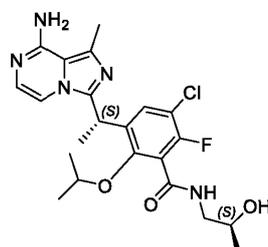
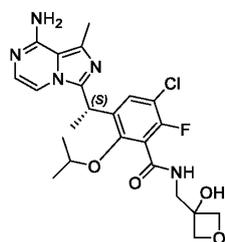
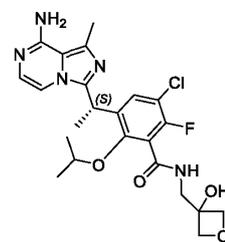
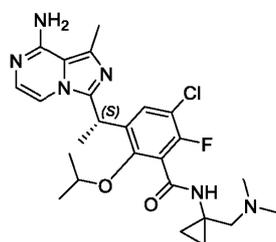
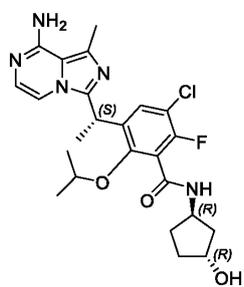
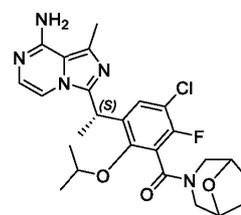
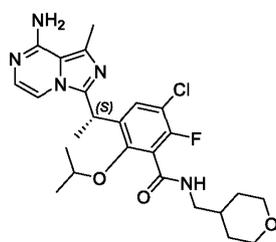
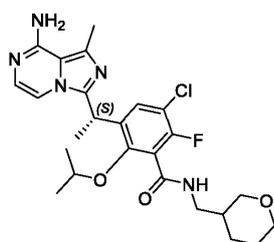
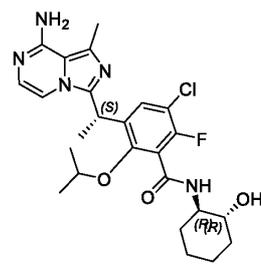
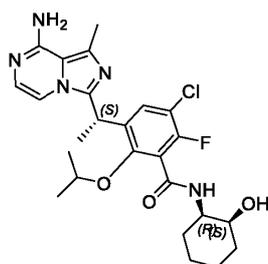
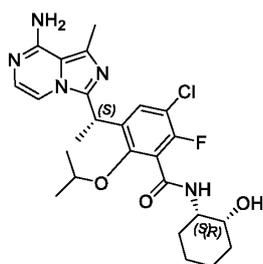
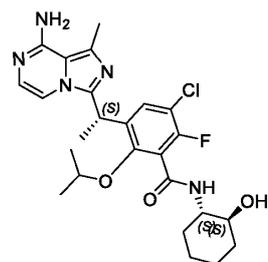
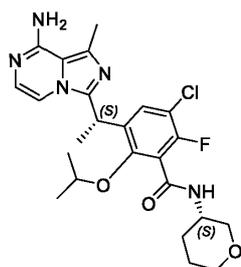
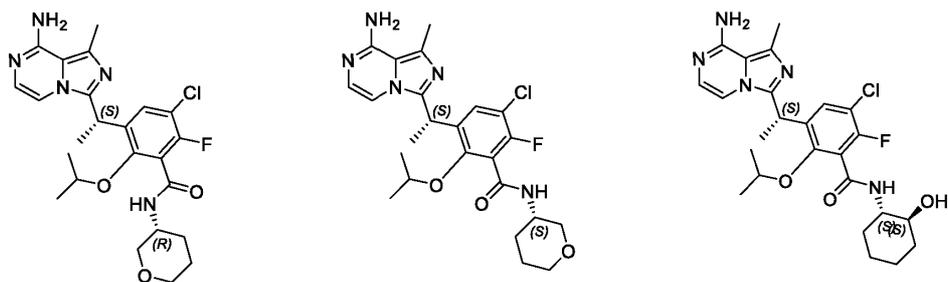
040339

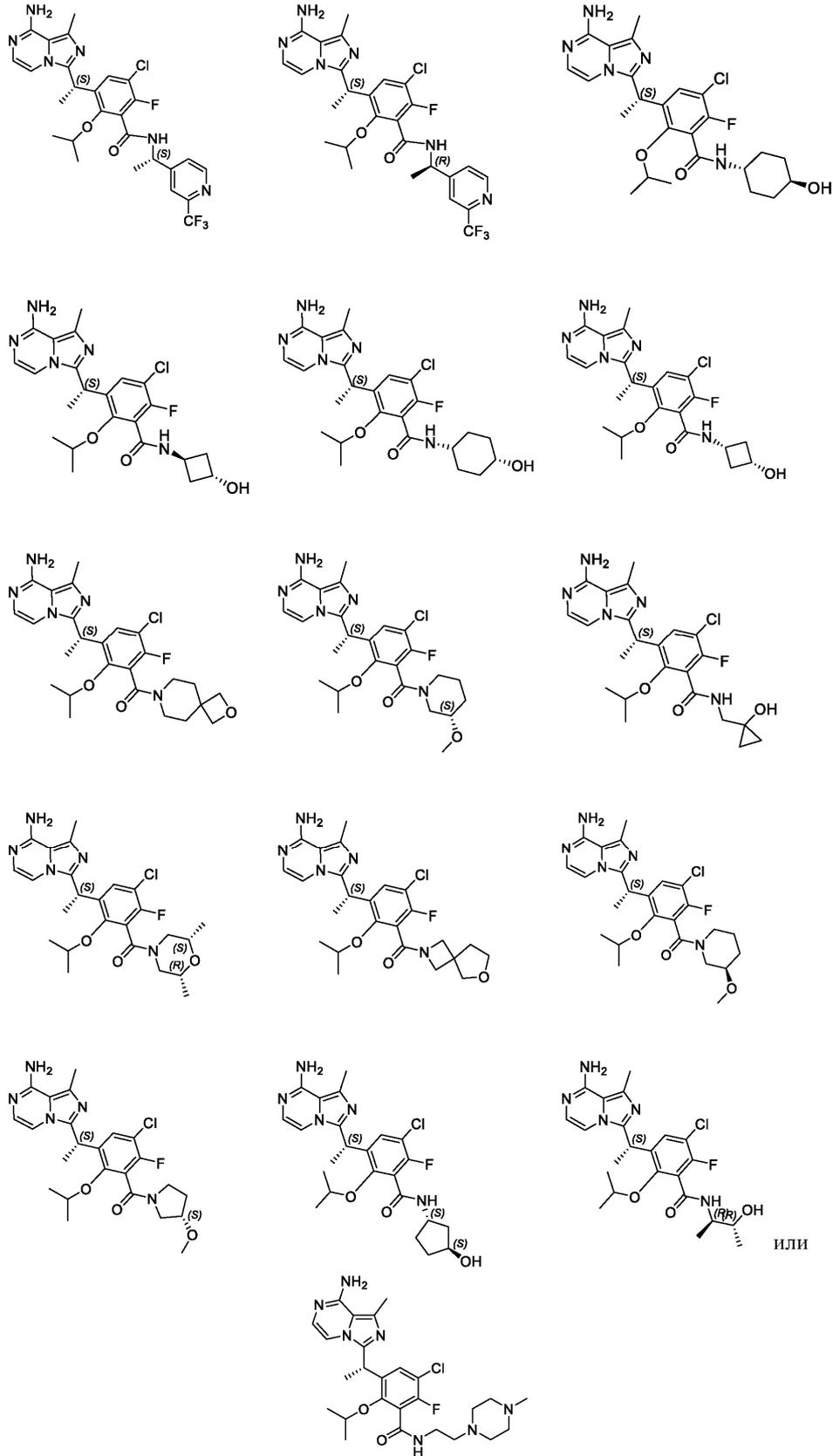






040339





или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-33, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

35. Способ лечения или профилактики расстройства или заболевания, чувствительного к ингибированию активности Р13Кδ у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-33 или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Способ по п.35, где расстройство или заболевание представляет собой воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или рак.

37. Способ по п.35, где расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, пузырчатки, мембранозной нефропатии, острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфолейкоза (CLL), неходжкинской лимфомы (NHL), хронического миелоидного лейкоза (CML), множественной миеломы (MM), волосатоклеточного лейкоза, мантийноклеточной лимфомы (MCL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), фолликулярной лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы, экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-подобных клеток (ABC) или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из В-клеток герминативного центра (GCB), Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы, миелодиспластического синдрома (MDS), миелопролиферативного заболевания (MPD), макроглобулинемии Вальденстрёма (WM), рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака простаты, рака почки, печеночноклеточного рака, рака легких, рака яичников, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринного рака, рака ЦНС (центральная нервная система), рака головного мозга, рака кости, саркомы мягких тканей, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака толстой кишки, миастении гравис, ревматоидного артрита (RA), острого рассеянного энцефаломиелита, рассеянного склероза (MS), синдрома Шегрена, астмы, псориаза, хронической обструктивной болезни легких или волчанки.

