

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040746

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.22

(21) Номер заявки
201991355

(22) Дата подачи заявки
2017.12.07

(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 В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PI3Kδ

(31) PCT/CN2016/108897

(32) 2016.12.07

(33) CN

(43) 2019.11.29

(86) PCT/CN2017/114970

(87) WO 2018/103688 2018.06.14

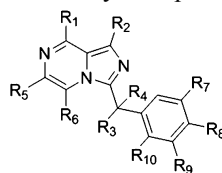
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (КУ)

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

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

(56) WO-A2-2005037836
WO-A1-2015058084
WO-A1-2010119264
WO-A1-2014194254
WO-A1-2012107465
WO-A1-2013104610

(57) Изобретение относится к соединению формулы (II), или его стереоизомеру, или его фармацевтически приемлемой соли и к фармацевтической композиции, содержащей его. Также настоящее изобретение относится к способу лечения расстройств или заболеваний, связанных с PI3K, с применением соединения по настоящему изобретению.



B1

040746

040746

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на настоящий патент испрашивается приоритет в соответствии международной патентной заявкой № РСТ/CN2016/108897, поданной 7 декабря 2016 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к производному имидазо[1,5-а]пиразина или его стереоизомеру, или его фармацевтически приемлемой соли и к фармацевтической композиции, содержащей его. Также настоящее изобретение относится к способу лечения расстройств, связанных с PI3K (в частности, расстройств, связанных с PI3K δ), с применением производного имидазо[1,5-а]пиразина по настоящему изобретению или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Также настоящее изобретение относится к производному имидазо[1,5-а]пиразина или его стереоизомеру, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения расстройств, связанных с PI3K (в частности, расстройств, 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, выживание, 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 называются фосфоинозитидами, играют важную роль в трансдукции сигналов и мембранном транспорте [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), которые отличаются по структуре, регуляции и субстратной специфичности [Vanhaesebroeck, B., et al., The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010. 11(5): p. 329-41]. Класс I PI3K подразделяют на класс IA и класс IB на основе сходства последовательностей. 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 , которая состоит из каталитической субъединицы 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], которая может связываться с регуляторной субъединицей 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 gamma/p101 phosphoinositide 3-kinase gamma. *J Cell Biol*, 2003. 160(1): p. 89-99] или p84 [Suire, S., et al., p84, a new Gbetagamma-activated regulatory subunit of the type IB phosphoinositide 3-kinase p110gamma. *Curr Biol*, 2005. 15(6): p. 566-70]. PI3K α и PI3K δ отвечают на сигналинг, 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 gbetagamma-induced activation of class I phosphoinositide 3-kinase isoforms beta and gamma. *J Biol Chem*, 1999. 274(41): p. 29311-7] и PI3K β передает сигналы обоими путями [Kurosu, H., et al., Heterodimeric phosphoinositide 3-kinase consisting of p85 and p110beta is synergistically activated by the betagamma subunits of G proteins and phosphotyrosyl peptide. *J Biol Chem*, 1997. 272(39): p. 24252-6].

Экспрессия изоформ PI3K α и PI3K β является повсеместной, в то время как паттерн экспрессии PI3K δ и PI3K γ представляется более ограниченным, причем обе изоформы обнаруживаются главным образом 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 либо генетически инактивировали, либо гиперактивировали, либо фармакологически инактивировали, предполагает, что эта изоформа играет главную роль в адаптивных иммунных системах [Lucas, C.L., et al., PI3Kdelta and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*, 2016]. У мышей потеря функции PI3K δ в В-клетках ухудшает Т-клеточно-независимый 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], оба этих механизма необходимы 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 антиген-специфических популяций В-клеток [Janas, M.L., et al., The effect of deleting p110delta 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 для В-клеточных злокачественных опухолей [Wei, M., et al., Targeting PI3Kdelta: 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 Т-хелперные клетки, включая TFH (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], TH1, TH2 и TH17 [Okkenhaug, K., et al., The p110delta 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 p110delta 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 RORgamma. *Cell Rep*, 2012. 1(4): p. 360-73]. Вмешательство в развитие TFH приводит к сильному ослаблению Т-клеточно-зависимых механизмов CSR и SHM 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 снижение клеток TH2 и TH17, вызванное дефицитом PI3K δ , может обеспечить защиту у мышей с астмой [Nashed, B.F., et al., Role of the phosphoinositide 3-kinase p110delta 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., PI3Kdelta 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 играет важную роль в гомеостазе и функции регуляторных Т-клеток Foxp3+ (Treg) [Patton, D.T., et al., Cutting edge: the phosphoinositide 3-kinase p110 delta 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 delta is critical for the function of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol*, 2006. 177(10): p. 6598-602] из-за снижения функций Treg, но повышается иммунный ответ против опухолей [Ali, K., et al., Inactivation of PI(3)K p110delta 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., PI3Kdelta 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 p110delta Isoform Regulates CD8+ T Cell Responses during Acute Viral and Intracellular Bacterial Infections. *J Immunol*, 2016. 196(3): p. 1186-98]. Напротив, образование CD8+ Т-клеток памяти требует подавления сигналинга PI3K δ [Pearce, V.Q., et al., PI3Kdelta Regulates the Magnitude of CD8+ T Cell Responses after Challenge with *Listeria monocytogenes*. *J Immunol*, 2015. 195(7): p. 3206-17].

Мутации PI3K δ , как усиление функции (GOF), так и потеря функции (LOF), могут вызывать первичный иммунодефицит у человека [Lucas, C.L., et al., PI3Kdelta and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*, 2016]. Пациенты, у которых отсутствует функция PI3K δ , страдают от рецидивирующих инфекций и тяжелой В-клеточной лимфопении [Conley, M.E., et al., Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85alpha 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 p85alpha 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 называется синдромом активированной PI3K δ (APDS) [Angulo, I., et al., Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*, 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 p110delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat*

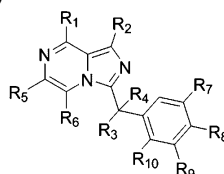
Immunol, 2014. 15(1): p. 88-97; Deau, M.C., et al., A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. J Clin Invest, 2015. 125(4): p. 1764-5; Lucas, C.L., et al., Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. J Exp Med, 2014. 211(13): p. 2537-47]. Пациенты с APDS отличались старением Т-клеток, увеличением лимфатических узлов и частыми инфекциями [Elgizouli, M., et al., Activating PI3Kdelta 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 delta 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 delta syndrome: A large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol, 2016].

Вследствие специфических и критических функций PI3Kδ в адаптивных иммунных ответах, разрабатывают ингибиторы PI3Kδ для лечения аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и псориаз) и воспалительных расстройств (таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких), гематологических и солидных опухолей, а также APDS [Lucas, C.L., et al., PI3Kdelta 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 представляет собой первый ингибитор PI3Kδ, одобренный в 2014 году для лечения В-клеточных злокачественных опухолей [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 δγ, δβ или δα-двойных ингибиторов находятся в стадии клинической разработки [Wei, M., et al., Targeting PI3Kdelta: emerging therapy for chronic lymphocytic leukemia and beyond. Med Res Rev, 2015. 35(4): p. 720-52]. Среди них δγ-двойной ингибитор дувелисиб (NCT02004522) и δ-специфический ингибитор TGR-1202 (NCT02612311) находятся на III этапе клинических испытаний.

Недавно было отмечено, что как иделалисиб, так и дувелисиб несут риск увеличения 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], предполагают, что это связано с их относительно низкой селективностью к PI3Kγ [Ruckle, T., M.K. Schwarz, and C. Rommel, PI3Kgamma inhibition: towards an "aspirin of the 21st century", Nat Rev Drug Discov, 2006. 5(11): p. 903-18]. PI3Kγ играет важную роль в хемотаксисе иммунных клеток [Hawkins, P.T. and L.R. Stephens, PI3K signalling in inflammation. Biochim Biophys Acta, 2015. 1851(6): p. 882-97] и во врожденной иммунной системе [Ruckle, T., M.K. Schwarz, and C. Rommel, PI3Kgamma inhibition: towards an "aspirin of the 21st century", Nat Rev Drug Discov, 2006. 5(11): p. 903-18]. Мыши с нокаутом по PI3Kγ, продемонстрировали повышенную восприимчивость к пневмококковой инфекции [Maus, U.A., et al., Importance of phosphoinositide 3-kinase gamma in the host defense against pneumococcal infection. Am J Respir Crit Care Med, 2007. 175(9): p. 958-66]. Она также работает совместно с PI3Kδ в различных процессах иммунного надзора, включая рекрутирование нейтрофилов [Liu, L., et al., Leukocyte PI3Kgamma and PI3Kdelta 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 p110gamma and p110delta catalytic isoforms of phosphatidylinositol 3-kinase. J Immunol, 2005. 175(5): p. 2783-7]. Одновременная генетическая инактивация PI3Kδ и PI3Kγ у мышей приводит к более серьезным нарушениям развития тимоцитов и множественному воспалению органов [Ji, H., et al., Inactivation of PI3Kgamma and PI3Kdelta distorts T-cell development and causes multiple organ inflammation. Blood, 2007. 110(8): p. 2940-7], чем у мышей с дефицитом каждой отдельной изоформы [Swat, W., et al., Essential role of PI3Kdelta and PI3Kgamma in thymocyte survival. Blood, 2006. 107(6): p. 2415-22]. Таким образом, ожидается, что ингибиторы PI3Kδ с более высокой селективностью в отношении PI3Kγ будут иметь улучшенный профиль безопасности и обеспечат новые терапевтические возможности в отношении APDS, аутоиммунных и воспалительных расстройств, а также рака, например глиобластомы. Соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, направлены на эти и другие потребности.

Краткое описание изобретения

Обеспечено соединение формулы (II)



(II)

или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль,

где R₁ представляет собой -NH₂;

R₂ представляет собой водород, F, Cl, Br, -C₁₋₆алкил, циклоалкил или арил, где указанный арил яв-

ляется незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11a} ;

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 , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород или галоген;

R_7 и R_8 , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OR_{12}$;

R_9 представляет собой гетероцикл, арил или гетероарил; где указанные гетероцикл, арил или гетероарил каждый независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d} ;

R_{10} представляет собой $-OR_{12}$;

R_{11a} представляет собой водород или $-OR_{12}$;

R_{11d} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, галоген- $-C_{1-6}$ алкил, $-CN$, оксо, $-OR_{12}$, $-CO_2R_{12}$, $-CONR_{12}R_{13}$, $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N или O; и

R_{12} , R_{13} и R_{14} , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, C_3-C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{16} , или $-OR_{15}$, где R_{15} представляет собой водород, а указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{16} альтернативно, R_{12} и R_{13} вместе с атомом(ами), к которым они присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из $-NH$, $-O$ или $-S$, причем указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{16} ;

R_{16} , в каждом случае, независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой, $-OR_a$ или $-CO_2R_a$, где R_a представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

где указанная циклоалкильная группа относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных и частично ненасыщенных циклических углеводородных групп, включающих моноциклические и полициклические группы, и содержит от 3 до 12 атомов углерода;

указанная арильная группа относится к фенилу или нафтилу;

указанная гетероарильная группа относится к группе, выбранной из:

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, включающих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод;

8-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце;

указанный гетероцикл относится к кольцу, выбранному из 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 от 1 до 4 гетероатомам, выбранным из азота и кислорода.

Также обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (II) или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

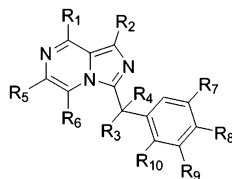
Соединение формулы (II) по настоящему изобретению применимо в качестве ингибитора PI3K, в частности, ингибитора PI3K δ . Соединение формулы (II) по настоящему изобретению, таким образом, применимо для лечения или предупреждения системной красной волчанки, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы (НХЛ), мантийноклеточной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, фолликулярной лимфомы, экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы у субъекта. Таким образом, настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения различных расстройств или заболеваний, упомянутых выше, с применением соединения формулы (II), и к применению соединения формулы (II) для получения лекарственных средств для лечения различных расстройств или заболеваний, упомянутых выше.

Краткое описание графических материалов

На фигуре представлен монокристалл соединения 40А, применяемый для определения стереохимии соединения 40А.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение формулы (II)



(II)

или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль,

где R₁ представляет собой -NH₂;

R₂ представляет собой водород, F, Cl, Br, -C₁₋₆алкил, циклоалкил или арил, где указанный арил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11a};

R₃ и R₄, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород или -C₁₋₆алкил;

R₅ и R₆, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород или галоген;

R₇ и R₈, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой галоген, -C₁₋₆алкил или -OR₁₂;

R₉ представляет собой гетероциклил, арил или гетероарил; где указанные гетероциклил, арил или гетероарил каждый независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d};

R₁₀ представляет собой -OR₁₂;

R_{11a} представляет собой водород или -OR₁₂;

R_{11d} представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, -CN, оксо (т.е. =O), -OR₁₂, -CO₂R₁₂, -CONR₁₂R₁₃, -C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄ или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N или O; и

R₁₂, R₁₃ и R₁₄, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R₁₆, или -OR₁₅, где R₁₅ представляет собой водород, а указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R₁₆;

альтернативно, R₁₂ и R₁₃ вместе с атомом(ами), к которым они присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из -NH, -O- или -S-, причем указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R₁₆;

R₁₆, в каждом случае, независимо представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆алкил, необязательно замещенный гидроксидом, -OR_a или -CO₂R_a, где R_a представляет собой водород или -C₁₋₆алкил;

где указанная циклоалкильная группа относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных и частично ненасыщенных циклических углеводородных групп, включающих моноциклические и полициклические группы, и содержит от 3 до 12 атомов углерода;

указанная арильная группа относится к фенилу или нафтилу;

указанная гетероарильная группа относится к группе, выбранной из:

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, включающих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод;

8-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце;

указанный гетероциклил относится к кольцу, выбранному из 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 от 1 до 4 гетероатомам, выбранным из азота и кислорода.

В варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения R₂ независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, -C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил или арил, и где арил является незамещенным или замещен R_{11a}. В другом варианте осуществления первого аспекта, где R₂ представляет собой арил, необязательно замещенный R_{11a}, где R_{11a} представляет собой OH или -OC₁₋₆алкил. В еще одном варианте осу-

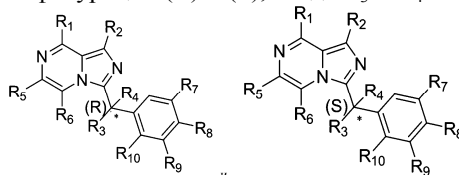
ществления первого аспекта R_2 представляет собой водород, -F, Cl, Br, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил или изопропил, 1-бутил или н-бутил, 2-метил-1-пропил, 1-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил или 2-метил-1-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, фенил или фенил, замещенный гидроксильной группой или метокси. В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта R_2 представляет собой Cl, или Br, или метил.

В варианте осуществления первого аспекта, R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой водород, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил или изопропил, 1-бутил или н-бутил, 2-метил-1-пропил, 1-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил или 2-метил-1-бутил.

В варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения R_3 представляет собой водород и R_4 представляет собой -C₁₋₆алкил. В варианте осуществления первого аспекта R_3 представляет собой водород, и R_4 представляет собой метил, этил, 1-пропил, 2-пропил или изопропил, 1-бутил или н-бутил, 2-метил-1-пропил, 1-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил или 2-метил-1-бутил.

В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения R_3 представляет собой водород, а R_4 представляет собой метил.

В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения соединение формулы (II) имеет следующие конфигурации (R) и (S), когда R_3 и R_4 являются различными:



* представляет собой хиральный атом углерода.

В другом варианте осуществления первого аспекта, R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой водород, -F, -Cl или -Br. В еще одном варианте осуществления первого аспекта R_5 представляет собой водород, R_6 представляет собой -F, -Cl или -Br. В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта R_5 и R_6 оба представляют собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта, R_7 и R_8 каждый независимо представляет собой галоген или -C₁₋₆алкил. В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта R_{10} представляет собой метокси, этокси, пропокси или изопропокси. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления первого аспекта, R_{10} представляет собой изопропокси.

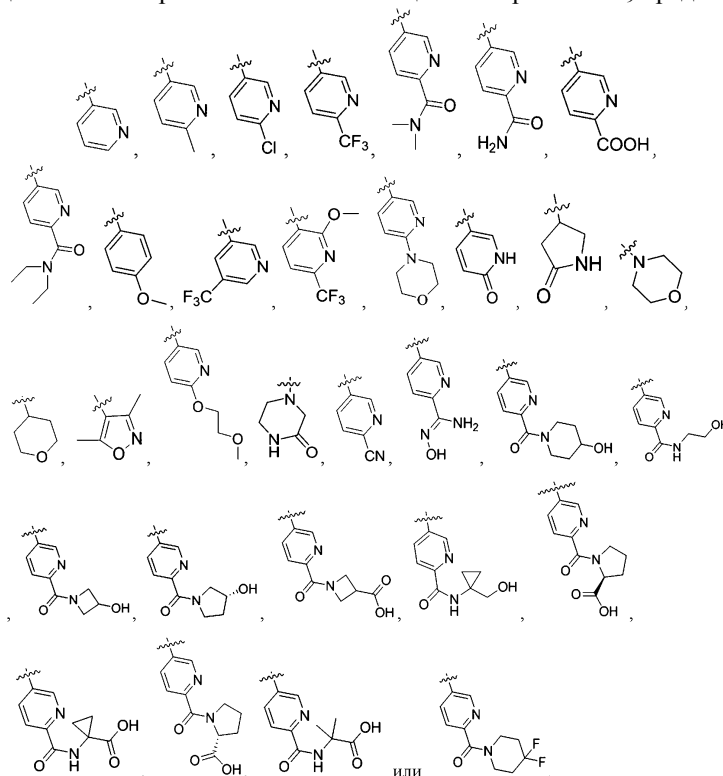
В предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, или 5-6-членный гетероарил, включающий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O; где указанные гетероцикл или гетероарил каждый независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d} . В дополнительном предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один атом азота, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два атома азота, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота, где указанные гетероцикл или гетероарил каждый независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d} .

В некоторых вариантах осуществления R_{11d} представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, оксо, -OR₁₂, -CO₂R₁₂, -CONR₁₂R₁₃ или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, где R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкилокси-C₁₋₆алкил-. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R_{11d} представляет собой метил, трифторметил, хлор, N,N-диметиламинокарбонил, N,N-диэтиламинокарбонил, аминокарбонил, карбоксил, гидроксил, оксо, метокси или 2-метоксиэтокси.

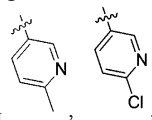
В одном варианте осуществления R_9 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота, где указанный гетероарил является незамещенным или замещен заместителем R_{11d} . В предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой пиридинил, незамещенный или замещенный заместителем R_{11d} . Предпочтительно R_{11d} представляет собой -CONR₁₂R₁₃, где R_{12} и R_{13} являются такими, как определено в формуле (II). В одном примере указанного варианта осуществления R_{11d} представляет собой -CONR₁₂R₁₃, где R_{12} представляет собой водород, и R_{13} представляет собой C₃-C₈-циклоалкил, незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{16} , предпочтительно R_{13} представляет собой циклопропил, незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{16} . В другом примере указанного варианта осуществления R_{11d} представляет собой -CONR₁₂R₁₃, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из -NH-, -O- или -S-, и указанное кольцо является незамещенным или замещено по меньшей мере одним заместителем R_{16} . Предпочтительно R_{11d} представляет собой -CONR₁₂R₁₃, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом

азота, к которому они присоединены, образуют 4-, или 5-, или 6-членное насыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из -NH, -O- или -S-, и указанное кольцо является незамещенным или замещено по меньшей мере одним заместителем R_{16} . Более предпочтительно R_{11d} представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, или 5-, или 6-членное насыщенное кольцо, содержащее 0 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из -NH, -O- или -S-, и указанное кольцо является незамещенным или замещено по меньшей мере одним заместителем R_{16} ; альтернативно, R_{11d} представляет собой $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, или 5-, или 6-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из -NH, -O- или -S-, и указанное кольцо является незамещенным или замещено по меньшей мере одним заместителем R_{16} . В приведенных выше вариантах осуществления или примерах, R_{16} является таким, как определено в формуле (II); предпочтительно R_{16} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксил, $-\text{OR}_a$ или $-\text{CO}_2\text{R}_a$, где R_a представляет собой водород или $-\text{C}_{1-6}$ алкил, более предпочтительно R_{16} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксил, -OH или $-\text{CO}_2\text{H}$.

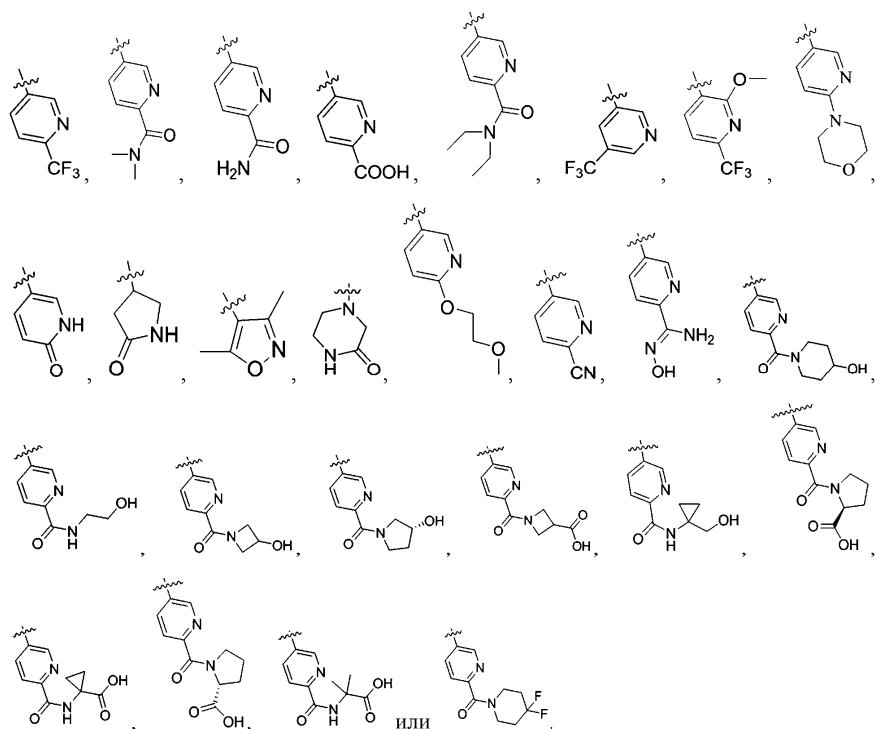
В варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения R_9 представляет собой



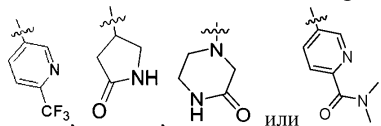
В другом варианте осуществления настоящего изобретения R_9 представляет собой замещенный ге-



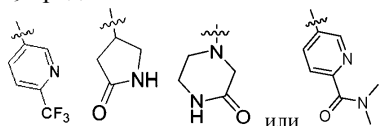
тероарил или гетероцикл, который представляет собой



В варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения R_9 представляет собой



В варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения R_2 представляет собой Cl или Br, и R_9 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, или 5-6-членный гетероарил, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где каждый из указанных гетероцикла или гетероарила независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d} ; предпочтительно R_9 представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота, где указанные гетероцикл или гетероарил каждый независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d} ; более предпочтительно R_9 представляет собой



В другом варианте осуществления первого аспекта R_2 и R_9 являются такими, как определено выше, и R_{10} представляет собой этокси или изопропокси; предпочтительно R_{10} представляет собой изопропокси.

Как показано в табл. 1, соединения по настоящему изобретению, являются эффективными ингибиторами против PI3K δ . Раскрытые в настоящем документе соединения, где R_2 в формуле (II) представляет собой Cl или Br, обладают наибольшей активностью против PI3K δ , как показано в табл. 1.

Обнаружено, что раскрытые в настоящем документе соединения, где R_2 представляет собой Cl или Br, и R_9 представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, представляют собой селективные ингибиторы PI3K δ по сравнению с PI3K α , β и/или γ , как показано в табл. 1. Раскрытые в настоящем документе соединения, где R_2 представляет собой Cl или Br, R_9 представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, и R_{10} представляет собой этокси или изопропокси (предпочтительно изопропокси), демонстрируют лучшую селективность в отношении PI3K δ по сравнению с каждым из PI3K α , β и γ , как показано в табл. 1.

Соединение по настоящему изобретению представляет собой потенциально важное диагностиче-

ское и терапевтическое средство для головного мозга вследствие лучшего соотношения концентраций мозг/плазма.

Во втором аспекте настоящего изобретения обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем документе, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В третьем аспекте настоящего изобретения обеспечен способ лечения или предупреждения следующих расстройств или заболеваний, выбранных из В-клеточной злокачественной опухоли, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака легких, меланомы, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита или рассеянного склероза, с применением соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли; применение соединения по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения расстройства или заболевания, выбранного из В-клеточной злокачественной опухоли, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака легких, меланомы, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита или рассеянного склероза; и соединение по настоящему изобретению или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предупреждения расстройства или заболевания, выбранного из В-клеточной злокачественной опухоли, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака легких, меланомы, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита или рассеянного склероза. В некоторых вариантах осуществления, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы (НХЛ), хронического миелоцитарного лейкоза (ХМЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), фолликулярной лимфомы, экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака легких, меланомы, немелкоклеточного рака легких, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), рассеянного склероза (РС).

Определения

Следующие термины имеют указанные значения по всему описанию.

В контексте настоящего документа, включая формулу изобретения, единственное число объекта включает соответствующее множественное число объекта, если контекст явно не предписывает иное.

Термин "или" применяют для обозначения и применяют взаимозаменяемо с термином "и/или", если контекст не подразумевает иное.

Термин "алкил" в данном описании относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, включающих от 1 до 18, например, от 1 до 12, предпочтительно, например, от 1 до 10, более предпочтительно, 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. C₁₋₆-алкил), 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 втор-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.

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

Термин "галогеналкил" в контексте настоящего документа 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-C₁₋₈-алкил, галоген-C₁₋₆-алкил или галоген-C₁₋₄-алкил, но не ограничиваются ими, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CCl₂, CF₃ и т.п.

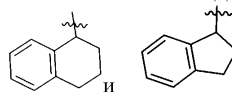
Термин "алкенил" в контексте настоящего документа относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну двойную связь C=C и от 2 до 18, например от 2 до 8, предпочтительно, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкенильной группы, например, C₂₋₆-алкенила, 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.

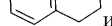
Термин "алкинил" в контексте настоящего документа относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородной группы, включающей по меньшей мере одну тройную связь C≡C и от 2 до 18, например от 2 до 8, предпочтительно, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкинильной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

Термин "алкилокси" в контексте настоящего документа относится к алкильной группе, как определено выше, связанной с кислородом, представленным -О-алкилом. Примеры алкилокси, например, C₁₋₆-алкилокси или C₁₋₄-алкилокси, включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси и т.п.

Термин "циклоалкил" в контексте настоящего документа относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных и частично ненасыщенных циклических углеводородных групп, включающих

моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы. Циклоалкильная группа содержит от 3 до 12, например, от 3 до 10, предпочтительно, например, от 3 до 8, предпочтительно, 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, предпочтительно, 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, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецил. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C_{3-8} циклоалкила, включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. 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, выбранные из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем, или в виде бициклического кольца, соединенного мостиковой связью, выбранного из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, расположенные в виде бициклического кольца, вы-



бранного из [5,6] и [6,6] кольцевых систем, таких как  и , где волнистые линии указывают точки присоединения. Кольцо может быть насыщенным или иметь по меньшей мере одну двойную связь (то есть быть частично ненасыщенным), но оно не является полностью конъюгированным и не является ароматическим, как определено в контексте настоящего документа.

Термин "арил", применяемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к фенилу или нафтилу. Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" используются взаимозаменяемо в контексте настоящего документа. Примеры ароматического углеводородного кольца включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафт-1-ил, нафт-2-ил. В некоторых вариантах осуществления ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

Термин "гетероарил" в контексте настоящего документа относится к группе, выбранной из 5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, включающих 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) и кислорода (O), с остальными атомами кольца, представляющими собой углерод; 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 гетероатома, выбранные из N и O, где остальные атомы кольца представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и 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 гетероатома, выбранные из N и O, где остальные атомы кольца 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 и O, включая, но не ограничиваясь ими, пиридинил, изоксазол и оксазол.

Когда общее количество атомов O в гетероарильной группе превышает 1, такие гетероатомы не являются соседними друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Когда гетероарильная группа содержит более чем один гетероатом в качестве члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" используются взаимозаменяемо в контексте настоящего документа. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членные кольца с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами в качестве члена кольца, независимо выбранными из азота (N) 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 гетероатома в качестве члена кольца, независимо выбранные из азота (N) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероа-

рильное кольцо, которое является моноциклическим и имеет 1 или 2 гетероатома в качестве члена кольца, независимо выбранные из азота (N) 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 гетероатома в качестве члена кольца, независимо выбранные из азота и кислорода.

Примеры гетероарильной группы или моноциклического или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают (но не ограничиваются ими) (нумерация от положения связи, с присвоенным приоритетом 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, тетразолил, триазинил, 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, пиразинил, пиридазинил, пирролил, триазолил (такой как 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или 1,3,4-триазолил), хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (такой как 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (такой как 1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил), бензоксазолил (такой 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 (такой как фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуropyридинил, индазолил (такой как 1Н-индазол-5-ил) и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин.

Термин "гетероциклический" или "гетероцикл" или "гетероциклил" в контексте настоящего документа относится к кольцу, выбранному из 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, предпочтительно, например, от 1 до 3 или предпочтительно, например, 1 или 2 гетероатомов, выбранным из азота (N) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое кольцо с по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из N и O.

"Гетероцикл" в контексте настоящего документа также относится к 5-7-членному гетероциклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, слитый с 5-, 6-и/или 7-членным циклоалкильным, карбоциклическим ароматическим или гетероароматическим кольцом, при условии, что точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, когда гетероциклическое кольцо слито с карбоциклическим ароматическим или гетероароматическим кольцом, и что точка присоединения может находиться на циклоалкильном или гетероциклическом кольце, когда гетероциклическое кольцо слито с циклоалкилом. "Гетероцикл" в настоящем документе также относится к алифатическому спироциклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, при условии, что точка присоединения находится на гетероциклическом кольце. Кольца могут быть насыщенными или иметь по меньшей мере одну двойную связь (т.е. частично ненасыщенные). Гетероцикл может быть замещен оксо. Точкой присоединения может быть углерод или гетероатом в гетероциклическом кольце. Гетероцикл не является гетероарилом, как определено в настоящем документе. В предпочтительном варианте осуществления гетероциклил представляет собой 5-6-членный гетероциклил, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, и O, включая, но не ограничиваясь ими, пирролил, дигидропиридин, морфолино, морфолинил и тетрагидропиридил. В другом варианте осуществления замещенный 5-6-членный гетероциклил, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, включает группы, но не ограничивается ими, γ -бутиролактамы, δ -валеролактамы, пиперазин-2-он, пирролидин-2,5-дион, пиридин-2(1Н)-он, 1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-он, пирролидин-2-он или 1Н-пиррол-2,5-дион.

Примеры гетероцикла включают, но не ограничиваются ими (нумерация от положения связи, с присвоенным приоритетом 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, азетидинил, оксетанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепанил, оксепанил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксаазепанил, и 1,4-диазепанил, оксазепинил, диазепинил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил, 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.

Раскрытые в настоящем документе соединения могут содержать центр асимметрии и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. "Энантиомеры" относятся к двум стереоизомерам соединения, которые представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга. Когда соединения по настоящему изобретению имеют два или более центра асимметрии, они могут до-

полнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Все такие возможные стереоизомеры, в качестве по существу чистых разделенных энантиомеров, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров включены в объем настоящего изобретения. Все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению и/или их фармацевтически приемлемые соли включены в объем настоящего изобретения. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Когда изомерная композиция не определена, все возможные изомеры включены в объем настоящего изобретения.

В контексте настоящего документа, термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 35 мас.%, например не более 30 мас.%, предпочтительно, например, не более 25 мас.%, более предпочтительно, например, не более 20 мас.% от массы любого другого стереоизомера(ов). В некоторых вариантах осуществления термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10 мас.%, например не более 5 мас.%, например не более 1 мас.% от массы 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 могут существовать с различными точками присоединения водорода, и относятся к таутомерам. Например, соединения, включающие карбонильные $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ группы (кетотормы), могут подвергаться таутомерии с образованием гидроксильных $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ групп (енольные формы). Как кето, так и енольные формы, как по отдельности, так и их смеси, также включены в объем настоящего изобретения, где это применимо.

Может быть преимуществом разделение продуктов реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Желаемые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают (здесь и далее разделяют) до желаемой степени гомогенности способами, известными в данной области техники. Обычно такое разделение включает многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество способов, включая, например: хроматографию с обращенной фазой и нормальной фазой; эксклюзионную; ионообменную; способы и устройства жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; маломасштабный химико-аналитический способ; хроматографию с псевдодвижущимся слоем (ПДС-хроматография) и препаративная тонкослойная или толстослойная хроматография, а также способы маломасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники будет 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 отображениями 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 фракционированная 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 преобразованием (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с применением колонки хиральной ВЭЖХ.

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 фракционированной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральным дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и преобразование 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 взаимодействии с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений, раскрытых в настоящем описании, или отдельно путем взаимодействия функции 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, то свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И

наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, то соль присоединения, такая как фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с известными способами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные синтетические способы, которые можно применять без лишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

В контексте настоящего документа, "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", "вводить", "лечение" и "обработка", в контексте настоящего документа, применительно к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости означают взаимодействие экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического агента или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки включает взаимодействие реагента с клеткой, а также взаимодействие реагента с жидкостью, где жидкость взаимодействует с клеткой. Термины "введение" и "обработка" также подразумевают обработку *in vitro* и *ex vivo*, например, клетки реагентом, диагностическим, связывающим соединением, или другой клеткой. Термин "субъект" в контексте настоящего документа 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 одного из клинических симптомов заболевания или расстройства, является достаточным, 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 и/или массы субъекта, подлежащего лечению. 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, раскрытых в настоящем документе, эффективное для "лечения", как определено выше, заболевания или расстройства у субъекта.

Термин "по меньшей мере один заместитель", раскрытый в настоящем документе, включает, например, от 1 до 5, например, от 1 до 4, предпочтительно 1, 2 или 3 заместителя, при условии, что позволяет валентность. Например, "по меньшей мере один заместитель R_{11d} ", раскрытый в настоящем документе, включает от 1 до 4, например, от 1 до 3, предпочтительно 1 или 2, заместителя, выбранные из R_{11d} , как описано в настоящем документе. В случае комбинированной терапии, "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству комбинированных объектов для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение, раскрытое в настоящем документе, можно вводить перорально, ингаляционно, ректально, парентерально или местно субъекту, нуждающемуся в этом. Для перорального введения фармацевтическая композиция может представлять собой обычную твердую композицию, такую как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и т.п., жидкую композицию, такую как водная или масляная суспензия, или другую жидкую композицию, такую как сироп, раствор, суспензия или т.п.; для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок или т.п. Предпочтительно состав фармацевтической композиции выбирают из таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, суппозитория, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может представлять собой единичную форму введения лекарственного средства с точной дозировкой. Кроме того, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все составы фармацевтической композиции, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены обычными способами в области фармацевтики. Например, активный ингредиент можно смешать с одним или более эксципиентами, чтобы затем получить желаемый состав. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к обычным фармацевтическим носителям, подходящим для желаемой фармацевтической композиции, например: разбавитель, носитель, такой как вода, различные органические растворители и т.д., наполнитель, такой как крахмал, сахароза и т.д., связующее вещество, такое как производные 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; абсорбент, такой как каолин и мыльная глина; связывающее вещество, такое как тальк, стеарат

кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как разбавляющий 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 нижеследующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, термин "содержат" и варианты, такие как "содержит" и "содержащий", предназначены для указания присутствия следующих далее признаков, но не исключают присутствие или добавление одного или более других признаков. В контексте настоящего документа термин "содержащий" может быть заменен термином "включающий" или иногда "имеющий".

Во всем настоящем описании и нижеследующей формуле изобретения, термин " C_{n-m} " указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и указывают число атомов углерода. Примеры включают C_{1-8} , C_{1-6} и т.п.

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

Общий способ получения

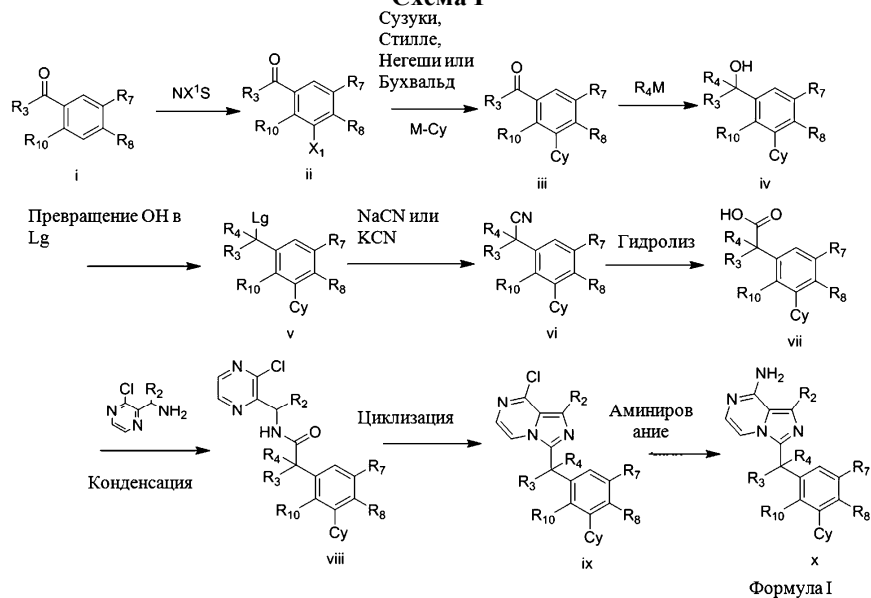
Раскрытые в настоящем документе соединения, включая их соли, могут быть получены с применением известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных способов получения.

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 веществами, 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 осуществлен специалистом в данной области техники.

Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как ЯМР, УФ, ВЭЖХ, ЖХ-МС и ТСХ. Соединения могут быть очищены различными способами, включая ВЭЖХ и хроматографию на силикагеле для нормальной фазы.

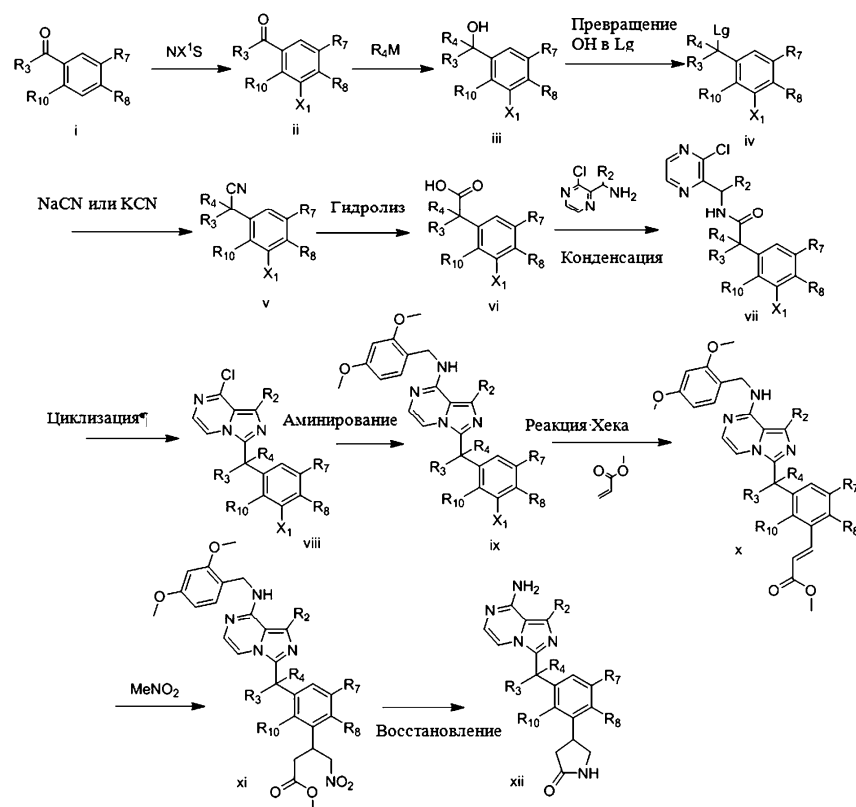
Схема I



Например, соединения формулы (I) 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 $X^1 = Cl, Br$ или I . Галогеногруппа (ii) может быть связана с $Cu-M$, где M представляет собой бороную кислоту, сложный эфир боронной кислоты или другой подходящий металл (например, $Cu-M$ представляет собой $Cu-B(OH)_2$, $Cu-Sn(Bu)_4$ или $Cu-Zn$ при стандартных условиях реакции Сузуки, Стилль или Негеш в присутствии палладиевого (0) катализатора и основания, такого как бикарбонатное или карбонатное основание, с получением соединения (iii). M также может представлять собой циклический амин (M представляет собой H и присоединен к аминному азоту) при реакции сочетания с соединением (ii) в стандартных условиях Бухвальда в присутствии палладия(0) и основания,

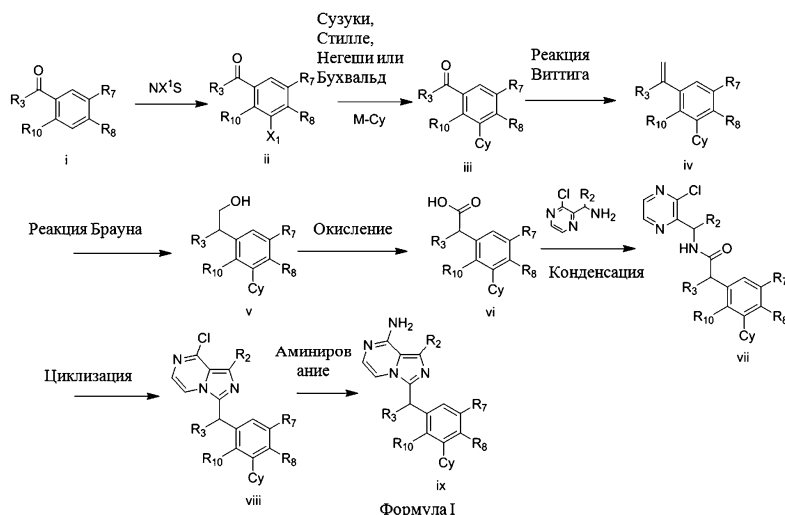
такого как алкоксидное основание, с получением соединения (iii). Воздействие кетона соединения (iii) с R_4 -М (например, R_4MgBr , R_4Li или R_4M представляет собой восстановительный реагент, такой как $NaBH_4$, $LiAlH_4$ и т.д.), с получением соединения (iv), которое можно преобразовать в производное, содержащее уходящую группу (v) (например, Lg представляет собой хлорид). Уходящая группа в соединении (v) может быть преобразована в нитрильную группу при добавлении реагентов, таких как NaCN или KCN, с получением соединения (vi), которое гидролизуют в кислых условиях (например, HCl) или основных условиях (KOH), с получением кислоты (vii). Конденсация соединения (vii) с подходящим амином на схеме I при стандартных условиях, таких как HOBt, EDCI, с основанием, таким как триметиламин, с получением соединения (viii), которое можно применять для циклизации непосредственно с помощью Tf_2O или $POCl_3$ с получением соединения (ix). Наконец, проводили аминирование соединения (ix) при условиях, таких как $NH_3/i-PrOH$, с получением соединения формулы (I) (x).

Схема II



Например, соединения формулы (I) также могут быть получены, как показано на схеме II. Соединение (i) может быть галогенировано с N-хлорсукцинамидом, N-бромсукцинамидом или N-йодосукцинамидом с получением соединения (ii), где $X^1=Cl$, Br или I. Воздействие кетона соединения (ii) с R_4 -М (например, R_4MgBr , R_4Li или R_4M представляет собой восстановительный реагент, такой как $NaBH_4$, $LiAlH_4$ и т.д.), с получением соединения (iii), которое можно преобразовать в производное, содержащее уходящую группу (iv) (например, Lg представляет собой хлорид). Уходящая группа в соединении (iv) может быть преобразована в нитрильную группу при добавлении реагентов, таких как NaCN или KCN, с получением соединения (v), которое гидролизуют в кислых условиях (например, HCl) или основных условиях (KOH), с получением кислоты (vi). Конденсация соединения (vi) с подходящим амином на схеме II при стандартных условиях, таких как HOBt, EDCI, с основанием, таким как триметиламин, с получением соединения (vii), которое можно применять для циклизации непосредственно с помощью Tf_2O или $POCl_3$ с получением соединения (viii). Аминирование соединения (viii) подходящим защитным амином (например, (2,4-диметоксифенил)метанамин), которое легко удалить при восстановительных условиях, с получением соединения (ix), которое применяли для сочетания в условиях реакции Хека, таких как палладий(0) и бикарбонатное или карбонатное основание с метилакрилатом, с получением соединения (x). При взаимодействии соединения (x) с нитрометаном в присутствии DBU получали нитропроизводное (xi), которое может быть восстановлено при стандартных условиях (например, $Fe/HOAc$, $Zn/HOAc$ или $NiCl_2/NaBH_4$) с получением соединения формулы (I) (xii).

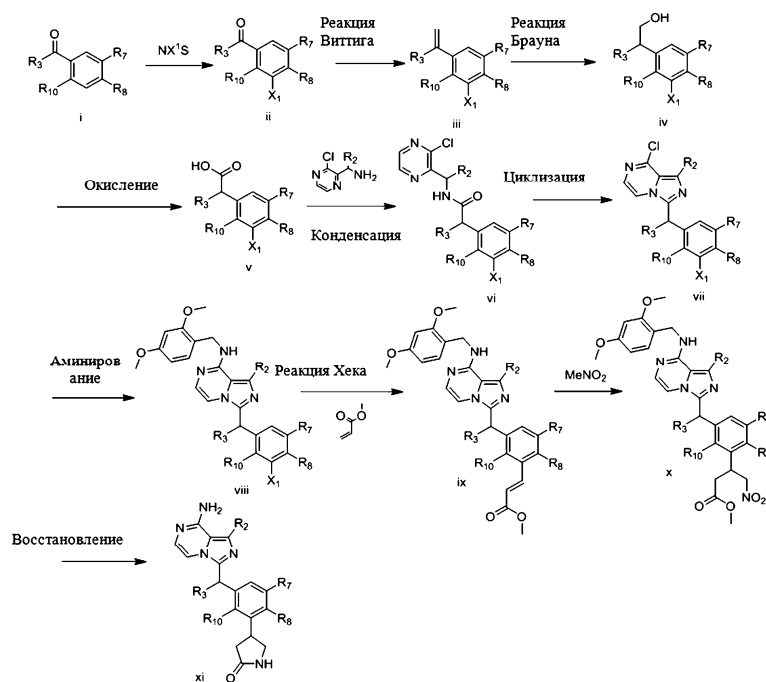
Схема III



Формула I

Например, соединения формулы (I) также могут быть получены, как показано на схеме III. Соединение (i) может быть галогенировано с N-хлорсукцинамидом, N-бромсукцинамидом или N-йодосукцинамидом с получением соединения (ii), где $X^1 = Cl, Br$ или I . Галогеногруппа (ii) может быть связана с $Cy-M$, где M представляет собой бороную кислоту, сложный эфир боронной кислоты или другой подходящий металл (например, $Cy-M$ представляет собой $Cy-B(OH)_2$, $Cy-Sn(Bu)_4$ или $Cy-Zn$ при стандартных условиях реакции Сузуки, Стилле или Негеши в присутствии палладиевого(0) катализатора и основания, такого как бикарбонатное или карбонатное основание, с получением соединения (iii). $Cy-M$ также может представлять собой циклический амин (M представляет собой H и присоединен к аминному азоту) при реакции сочетания с соединением (ii) в стандартных условиях Бухвальда в присутствии палладия(0) и основания, такого как алкоксидное основание, с получением соединения (iii). Реакцию Виттига проводили с соединением (iii) при стандартных условиях (например, $Ph_3PCH_2Br/nBuLi$ или другие основания, такие как NaH), с получением соединения (iv), при стандартных условиях реакции Брауна с применением BH_3/H_2O_2 , с получением соединения (v), которое окисляли непосредственно с помощью $NaClO/NaClO_2$ или реагентом Джонса с получением кислотного соединения (vi), соединение (vi) применяли для конденсации в условиях $HOBT$ или $EDCI$ с подходящим амином на схеме III с получением соединения (vii), которое циклизировали непосредственно с помощью Tf_2O или $POCl_3$ с получением соединения (viii). Наконец, проводили аминирование соединения (viii) при $NH_3/i-PrOH$ с получением соединения формулы (I) (ix).

Схема IV

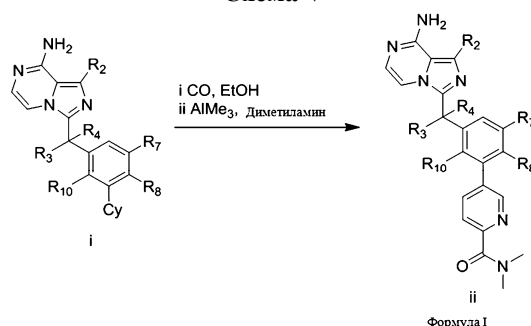


Формула I

Например, соединения формулы (I) также могут быть получены, как показано на схеме IV. Соеди-

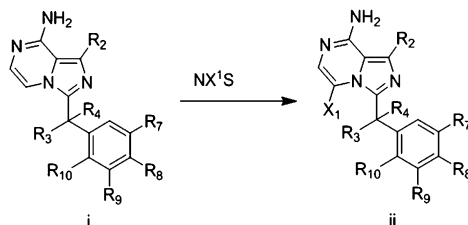
нение (i) может быть галогенировано с N-хлорсукцинамидом, N-бромсукцинамидом или N-йодосукцинамидом с получением соединения (ii), где $X^1 = \text{Cl}$, Br или I. Реакцию Виттига проводили с соединением (ii) при стандартных условиях (например, $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}/n\text{BuLi}$ или другие основания, такие как NaH), с получением соединения (iii), при стандартных условиях реакции Брауна с применением $\text{BH}_3/\text{H}_2\text{O}_2$, с получением соединения (iv), которое окисляли непосредственно с помощью $\text{NaClO}/\text{NaClO}_2$ или реагентом Джонса с получением кислотного соединения (v), соединение (v) применяли для конденсации в условиях HOBt или EDCI с подходящим амином на схеме IV с получением соединения (vi), которое циклизировали непосредственно с помощью TiF_4 или POCl_3 с получением соединения (vii). Проводили аминирование соединения (vii) подходящим защитным амином (например, (2,4-диметоксифенил)метанамин), который легко удалить в восстановительных условиях, с получением соединения (viii), которое применяли для реакции сочетания в условиях реакции Хека, таких как палладий(0) и бикарбонатное или карбонатное основание с метилакрилатом, с получением соединения (ix). При взаимодействии соединения (ix) с нитрометаном в присутствии DBU получали нитропроизводное (x), которое может быть восстановлено при стандартных условиях (например, Fe/HOAc , Zn/HOAc или $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$) с получением формулы (I) (xi).

Схема V



Например, соединения формулы (I) также могут быть получены, как показано на схеме V. Начиная с соединения (i), где Cy включает замещенное ароматическое или гетероциклическое кольцо с галогеном, таким как хлорид, бромид или йодид в другом положении, реакцию включения карбонила проводили в условиях монооксида углерода, палладия(0), оснований (например, бикарбоната, карбоната или органического амина, такого как триметиламин) с получением сложного эфира, с последующей реакцией обмена сложного эфира амина с диметиламином в присутствии AlMe_3 с получением соединения формулы (I) (ii).

Схема VI



Например, соединения формулы (I) также могут быть получены, как показано на схеме VI. Реакцию галогенирования проводили начиная с соединения (i) в присутствии N-хлорсукциамида, N-бромсукциамида, N-йодосукциамида или N-фторсукциамида с получением соединения формулы (I) (ii), где X_1 представляет собой F, Cl, Br или I.

Сокращения.

Следующие сокращения, в контексте настоящего документа, имеют следующие значения, если не указано иное:

AcOH: уксусная кислота;

DMFA: диметилформамид;

MeOH: метанол;

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);

вод. раствор: насыщенный водный раствор;

EtOH: этанол;

HOBt: 1-гидроксибензотриазол;

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид;

DIPEA: диизопропилэтиламин;

ТГФ: тетрагидрофуран;

ДХМ: дихлорметан;

NBS: N-бромсукцинимид;

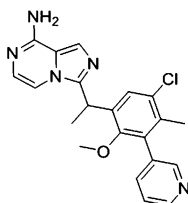
NCS: N-хлорсукцинимид;

Tf₂O: трифторметансульфоновый ангидрид;
 Et₃N: триэтиламин;
 Ксантфос: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;
 NIS: N-йодсукцинимид;
 ПЭ: петролейный эфир;
 ЭА: этилацетат;
 ДМА: диметилацетиламид.

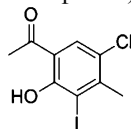
Примеры

Пример 1.

3-(1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-амин (соединение 1)

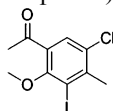


Стадия 1: 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (1-1)



1-(5-Хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-он (10 г, 54,165 ммоль) растворяют в АсОН (100 мл) и добавляют 1-йодпирролидин-2,5-дион (24,4 г, 108,33 ммоль), реакцию смесь перемешивают при 80°C в течение 4 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, добавляют воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водным раствором Na₂S₂O₃, водным раствором Na₂CO₃ и соевым раствором, и сушат над Na₂SO₄, с получением продукта (20 г). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 311,0.

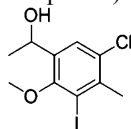
Стадия 2: 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этан-1-он (1-2)



1-(5-Хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (20 г, 64,41 ммоль) растворяют в ДМФА (200 мл), добавляют K₂CO₃ (18 г, 128,82 ммоль) и CH₃I (10,3 г, 72,48 ммоль), реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем ДМФА удаляют в вакууме и получают продукт (9 г с выходом 51%) с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

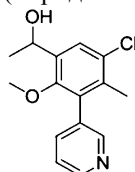
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 325,0.

Стадия 3: 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этан-1-ол (1-3)



1-(5-Хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этан-1-он (2,2 г, 6,163 ммоль) растворяют в MeOH/CH₂Cl₂ (15 мл/15 мл), добавляют NaBH₄ (0,7 г, 18,49 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляют в вакууме, добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и соевым раствором и сушили над Na₂SO₄, с получением продукта (2,31 г с выходом 100 %). МС (ИЭР) m/e (M-18)⁺ 309,0.

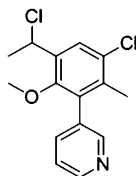
Стадия 4: 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этан-1-ол (1-4)



1-(5-Хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этан-1-ол (2,31 г, 21,06 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (517 мг, 0,7074 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (4,751 г, 23,17 ммоль) и K₂CO₃ (5,81 г, 42,12 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане/Н₂O (25 мл/25 мл) и кипятят с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,22 г, 1,053 ммоль) и перемешивают в течение 5 ч при 100°C в атмосфере N₂. Растворитель удаляют в вакууме и экстрагируют этилацетатом. Объединен-

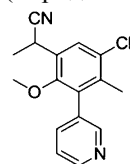
ные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (3,6 г с выходом 72%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=50/1$). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 278,0.

Стадия 5: 3-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил)пиридин (1-5)



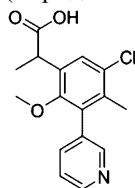
1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этан-1-ол (1,37 г, 4,092 ммоль) растворяют в сухом CH_2Cl_2 (20 мл) и добавляют по каплям SOCl_2 (974 мг, 8,184 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем растворитель удаляют в вакууме, добавляют этилацетат (50 мл) и промывают NaHCO_3 (водный раствор) и солевым раствором, с получением продукта (1,1 г). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 296,0.

Стадия 6: 2-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (1-6)



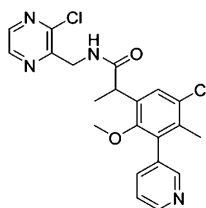
3-(3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил)пиридин (200 мг, 0,675 ммоль), NaCN (50 мг, 1,0204 ммоль) и KI (5,6 мг, 0,03376 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл) и нагревают до 75°C в течение ночи в атмосфере N_2 , а затем смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (150 мг с выходом 77,5%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=50/1$). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 287,0.

Стадия 7: 2-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)пропановая кислота (1-7)



2-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (150 мг, 0,523 ммоль) растворяют в EtOH (3 мл) и KOH (водн. 5N, 3 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, затем растворитель удаляют в вакууме. Значение pH доводят до приблизительно 4 и экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 , с получением продукта (140 мг, 87,5%). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 306,0.

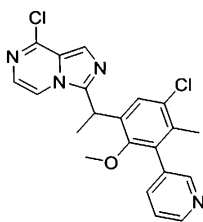
Стадия 8: 2-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпиперазин-2-ил)метил)пропанамид (1-8)



2-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)пропановую кислоту (140 мг, 0,458 ммоль), (3-хлорпиперазин-2-ил)метанамин (85,5 мг, 0,595 ммоль), HOBT (80,43 мг, 0,595 ммоль), EDCI (114,2 мг, 0,595 ммоль) и DIPEA (178 мг, 1,374 ммоль) растворяют в ТГФ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (75 мг с выходом 38,4%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле и препаративной ТСХ ($\text{ДХМ}/\text{MeOH}=50/1$).

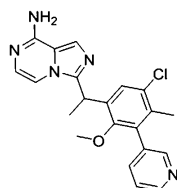
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,74-8,63 (m, 1H), 8,58 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,68 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,56 (dd, $J=15,2, 6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 431,0.

Стадия 9: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-a]пиперазин (1-9)



2-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (15 мг, 0,0348 ммоль) растворяют в ацетонитриле (5 мл), добавляют POCl_3 (3 капли) и пробирку нагревают до 80°C в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют воду (20 мл) и значение pH доводят до 9 с помощью NaHCO_3 (водн. раствор). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают продукт (12 мг с выходом 83%). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 413,0.

Стадия 10: 3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (1-10)



8-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (12 мг, 0,029 ммоль) растворяют в $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (5 мл). Смесь нагревают до 100°C в течение ночи. Желаемый продукт (3,67 мг с выходом 32%) получают с помощью препаративной ВЭЖХ.

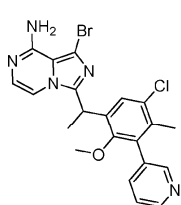
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (brs, 2H), 8,19 (brs, 2H), 7,80 (brs, 1H), 7,50 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,84 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,88 (q, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,75 (d, $J=7,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 394,0.

Препаративная ВЭЖХ:

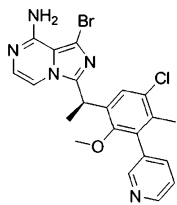
Колонка	Gilson GX-281
Размер колонки	21,2*150 5 мкм GIMINI
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	214 нм + 254 нм
Способ	0,1 % ТФУ в воде, CH_3CN от 15 до 25 % за 11 мин, затем от 25 до 90 % за 1 мин, 90 % удерживают 2 мин, затем баланс 2 мин. Общее время осуществления 18 мин. Способ одиночного градиента.

Пример 2.

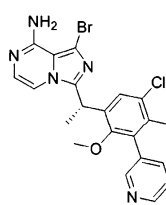
1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 2)



Соединение 2

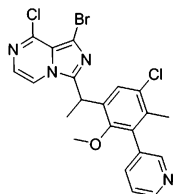


Соединение 2A



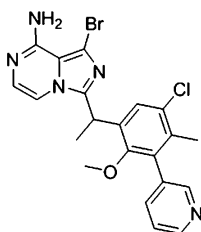
Соединение 2B

Стадия 1: 1-бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (2-1)



8-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (соединение 1-9), 100 мг, 0,242 ммоль) растворяют в сухом ДМФА (2,5 мл), добавляют NBS (51,7 мг, 0,290 ммоль) при 0°C и перемешивают при 0°C в течение 20 мин. Добавляют воду (20 мл). Продукт (80 мг с выходом 67,2%) получают фильтрованием. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 493,0.

Стадия 2: 1-бром-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (2-2)



1-Бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (80 мг, 0,163 ммоль) растворяют в $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4 М, 8 мл) и нагревают до 100°C в пробирке в течение 18 ч. Растворитель удаляют в вакууме и желаемый продукт (21 мг, выход 27,3%) получают с помощью препаративной ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=50/1$).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=27,9$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=29,9, 6,8$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,84 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,67 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 472,1.

Соединение 2 разделяют с помощью хиральной колонки с получением двух соединений, соединения 2А (первый и быстрый изомер) и соединения 2В (второй и медленный изомер), в виде белых твердых веществ. Соединению 2В присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А, как описано ниже.

Соединение 2А: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=27,4$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=21,8$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,84 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,67 (d, $J=7,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 472,1.

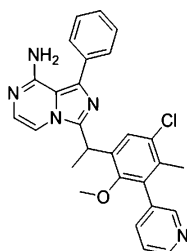
Соединение 2В: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=27,1$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=30,4$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,84 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,67 (d, $J=7,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 472,1.

Хиральное разделение:

Колонка	CHIRALART OJ
Размер колонки	3,0 см*5 мкм
Вводимый объем	0,4 мл
Подвижная фаза	CO_2/MeOH 0,1 % DEA=75/25
Скорость потока	60 мл/мин
Длина волны	УФ 210 нм
Температура	35 °C

Пример 3.

3-(1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-фенилимидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 3)

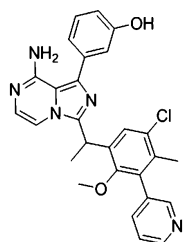


1-бром-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 2, 47 мг, 0,09941 ммоль), фенилбороновую кислоту (18,2 мг, 0,1491 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,64 мг, 0,004971 ммоль) и K_2CO_3 (41,155 мг, 0,2982 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане/ H_2O (5 мл/2 мл) и кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и продукт (35 мг с выходом 53,5%) получают с помощью препаративной ТСХ.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,62 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 7,53 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 7,43 (dd, $J=19,4, 6,2$ Гц, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,90 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,19 (brs, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,75 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 470,0.

Пример 4.

3-(8-Амино-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)фенол (соединение 4)

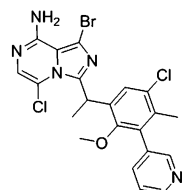


1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 2, 26 мг, 0,055 ммоль), (3-гидроксифенил)бороновую кислоту (9,1 мг, 0,066 ммоль), K_2CO_3 (15,18 мг, 0,11 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,0 мг, 0,00275 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане/ H_2O (1 мл/1 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Растворитель удаляют в вакууме и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (4,07 мг с выходом 15,2%) получают с помощью препаративной ТСХ.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,87-7,67 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,13 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,06-6,89 (m, 2H), 4,87 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,35 (s, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,89 (d, $J=7,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 486,0.

Пример 5.

1-Бром-5-хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 5)



1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 2, 15 мг, 0,032 ммоль) растворяют в $AcOH$ (2 мл) и добавляют NCS (5 мг, 0,038 ммоль). Реакционную смесь нагревают до $80^\circ C$ в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и добавляют воду (15 мл). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом и объединенные органические слои промывают соевым раствором. Продукт (4,29 мг с выходом 26,65%) получают с помощью препаративной ВЭЖХ.

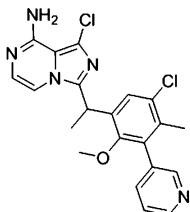
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64 (m, 2H), 7,85 (d, $J=24,6$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,61 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,80 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 506,0.

Препаративная ВЭЖХ:

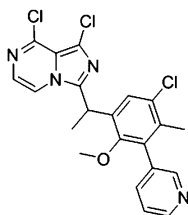
Колонка	Gilson GX-281
Размер колонки	21,2*150 5 мкм GIMINI
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	214 нм + 254 нм
Способ	0,1 % ТФУ в воде, CH_3CN от 22 до 38 % за 11 мин, затем от 38 до 90 % за 1 мин, 90 % удерживают 2 мин, затем баланс 2 мин. Общее время осуществления 18 мин. Способ одиночного градиента.

Пример 6.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 6)

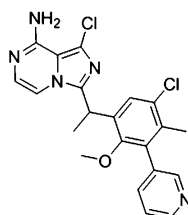


Стадия 1: 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин (6-1)



8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиазин (соединение (1-9), 100 мг, 0,242 ммоль) и 1-хлорпирролидин-2,5-дион (49 мг, 0,363 ммоль) растворяют в ДМФА (1 мл) и нагревают до 60°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и добавляют воду (20 мл). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом и промывают солевым раствором. Получают продукт (90 мг с выходом 83%). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 447,0.

Стадия 2: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-8-амин (6-2)

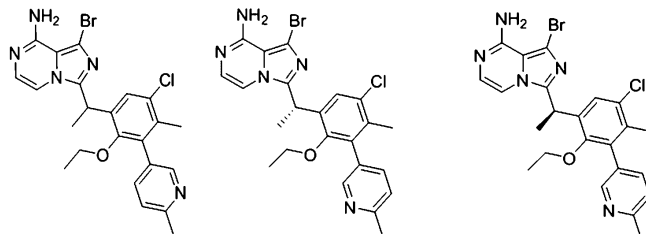


1,8-Дихлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиазин (90 мг, 0,201 ммоль) растворяют в аммиаке в пропан-2-оле (4N, 10 мл) и нагревают до 90°C в пробирке в течение 24 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и продукт (15 мг с выходом 17,4%) получают с помощью препаративной ВЭЖХ.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (d, J=3,9 Гц, 1H), 8,53 (d, J=39,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J=43,0 Гц, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,40 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,93 (dd, J=13,8, 6,8 Гц, 1H), 3,13 (d, J=11,1 Гц, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (d, J=7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 428,0.

Пример 7.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-8-амин (соединение 7)

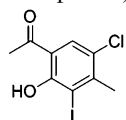


Соединение 7

Соединение 7A

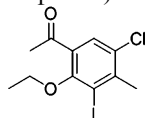
Соединение 7B

Стадия 1: 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (7-1)



1-(5-Хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-он (34 г, 184,16 ммоль) растворяют в АсОН (400 мл), добавляют 1-йодпирролидин-2,5-дион (83 г, 368,32 ммоль) и реакцию смесь нагревают до 80°C в течение 4 ч. АсОН удаляют при пониженном давлении, добавляют этилацетат (400 мл), добавляют Na₂S₂O₃ (водный раствор) (400 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Органические слои промывают водой, NaHCO₃ (водный раствор) и солевым раствором и сушат над безводным Na₂SO₄. Получают продукт (46 г с выходом 80,42%). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 310.

Стадия 2: 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (7-2)

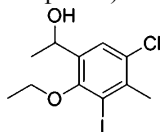


1-(5-Хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (41 г, 132,64 ммоль), йодэтан (24,72 г, 158,44 ммоль) и K₂CO₃ (36,5 г, 264,1 ммоль) растворяют в ДМФА (400 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют воду (300 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (29 г с выходом 65%) получают с помощью хроматографической колонки

на силикагеле.

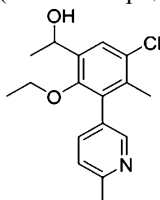
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (s, 1H), 3,86 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,38 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 338.

Стадия 3: 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-ол (7-3)



1-(5-Хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (2 г, 5,91 ммоль) растворяют в MeOH (20 мл), добавляют NaBH_4 (0,894 г, 23,63 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. MeOH удаляют при пониженном давлении, добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают продукт (2 г с выходом 99,4%). МС (ИЭР) m/e [$M-18$] $^+$ 322,4.

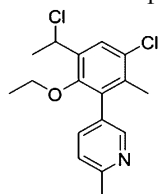
Стадия 4: 1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этан-1-ол (7-4)



1-(5-Хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-ол (5 г, 14,7 ммоль), (6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (2,42 г, 17,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (85 мг, 0,734 ммоль) и K_2CO_3 (6,1 г, 44 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (30 мл)/ H_2O (20 мл) и нагревают до 100°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Растворитель удаляли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (4,3 г с выходом 95,77%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=50/1$).

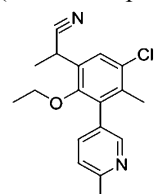
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,07-4,86 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,34 (t, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,84 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 306.

Стадия 5: 5-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил)-2-метилпиридин (7-5)



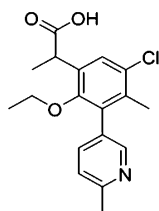
1-(5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этан-1-ол (4,3 г, 14,06 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (40 мл) и добавляют SOCl_2 (5,020 г, 42,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют этилацетат (50 мл) и добавляют NaHCO_3 (водн. раствор, 30 мл). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают продукт (4,56 г с выходом 100%). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 324.

Стадия 6: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (7-6)



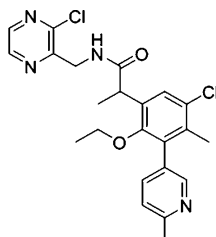
5-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил)-2-метилпиридин (5,47 г, 16,87 ммоль) и NaCN (1,45 г, 29,6 ммоль) растворяют в ДМФА (50 мл) и нагревают до 80°C в течение ночи. Добавляют воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают продукт (3,147 г с выходом 59,3%). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 315.

Стадия 7: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)пропановая кислота (7-7)



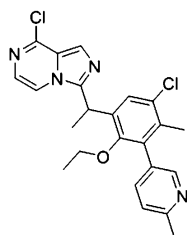
2-(5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (3,147 г, 9,997 ммоль) растворяют в EtOH (25 мл) и добавляют КОН (водный 5N, 25 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и EtOH удаляют при пониженном давлении. pH доводят до значения от 3 до 5 с помощью HCl (2N) и с помощью фильтрации получают продукт (2,7 г с выходом 80,8%).

Стадия 8: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпиперазин-2-ил)метил)пропанамид (7-8)



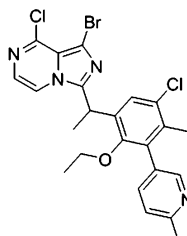
2-(5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)пропановую кислоту (2,7 г, 8,09 ммоль), (3-хлорпиперазин-2-ил)метанамина гидрохлорид (1,4 г, 9,71 ммоль), HOBt (1,32 г, 24,27 ммоль), EDCI (1,86 г, 9,71 ммоль) и DIPEA (3,14 г, 24,27 ммоль) растворяют в ТГФ (30 мл) и перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение ночи, добавляют солевой раствор (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Получают продукт (3,2 г с выходом 86,1%). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 459.

Стадия 9: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-a]пиперазин (7-9)



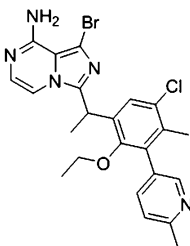
2-(5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпиперазин-2-ил)метил)пропанамид (3,2 г 6,97 ммоль) растворяют в CH₂Cl₂ (40 мл), добавляют пиридин (5,9 г, 20,9 ммоль), медленно по каплям добавляют Tf₂O (5,9 г, 20,9 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляют воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Получали продукт (1,5 г с выходом 51%). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 441.

Стадия 10: 1-бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-a]пиперазин (7-10)



8-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-a]пиперазин (500 мг, 1,133 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл), добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (303 мг, 1,699 ммоль) при 0°C и перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Добавляют воду (30 мл) и продукт (518 мг с выходом 88%) получают фильтрацией. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 519.

Стадия 11: 1-бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-a]пиперазин-8-амин (7-11)



1-Бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (518 мг, 0,996 ммоль) растворяют в NH_3 /пропан-2-оле (7N, 20 мл) и нагревают до 90°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и продукт (239 мг с выходом 47,8%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, $J=22,0$ Гц, 1H), 7,90-7,50 (m, 1H), 7,37 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,83 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,40 (brs, 1H), 3,20 (brs, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,65 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,82 (t, $J=4,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 500.

Соединение 7 разделяют с помощью хиральной колонки с получением двух соединений, соединения 7А (первый и быстрый изомер) и соединения 7В (второй и медленный изомер), в виде белых твердых веществ. Соединению 7А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А, как определено ниже.

Соединение 7А: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, $J=24,0$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=19,5$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=20,0$, 5,4 Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=5,0$ Гц, 3H), 4,84 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,66 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,80 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 500.

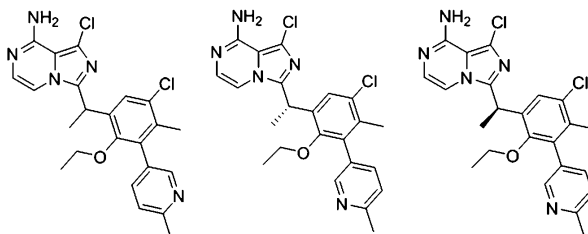
Соединение 7В: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, $J=24,0$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=19,5$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=20,0$, 5,4 Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=5,0$ Гц, 3H), 4,84 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,66 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,80 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 500.

Хиральное разделение:

Колонка	Lux Cellulose-4
Размер колонки	2,12 см × 25 см
Вводимый объем	1 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH=50:50
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	10 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ- Prep-Gilson-HPLC

Пример 8.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 8)

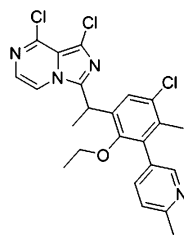


Соединение 8

Соединение 8А

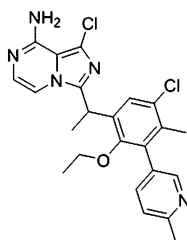
Соединение 8В

Стадия 1: 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (8-1)



8-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (соединение (7-9), 500 мг, 1,133 ммоль) и 1-хлорпирролидин-2,5-дион (227 мг, 1,7 ммоль) растворяют в ДМФА (10 мл) и нагревают до 60°C в течение ночи. Добавляют воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Получают продукт (314 мг с выходом 58,3%). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 475.

Стадия 2: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (8-2)



1,8-Дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (314 мг, 0,66 ммоль) растворяют в NH₃/пропан-2-оле (7N, 20 мл) и нагревают до 90°C в течение ночи в пробирке. Растворитель удаляют и продукт (170 мг с выходом 56,44%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (d, J=22,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=19,0 Гц, 1H), 7,35 (t, J=7,0 Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,83 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,81 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 456.

Соединение 8 разделяют с помощью хиральной колонки, получая два соединения, соединение 8А (первый и быстрый изомер) и соединение 8В (второй и медленный изомер) в виде белых твердых веществ. Соединению 8А присваивают (S)-конфигурацию способом, аналогичным соединению 40А, как описано ниже.

Соединение 8А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (d, J=27,6 Гц, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,42 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,86 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,66 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,81 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 456.

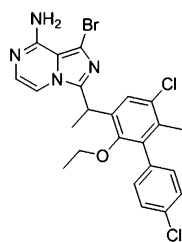
Соединение 8В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (d, J=27,6 Гц, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,42 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,85 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,81 (t, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 456.

Хиральное разделение:

Колонка	Chiral Cellulose-SB
Размер колонки	2,12 см × 25 см
Вводимый объем	0,4 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 50:50
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	20 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ- Prep-Gilson-HPLC

Пример 9.

1-Бром-3-(1-(4',5'-дихлор-2-этокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 9)



Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, описанному в примере 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-он в качестве исходного вещества.

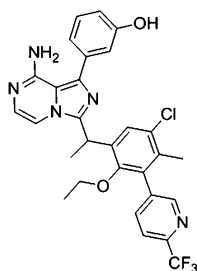
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53 (t, $J=6,6$ Гц, 3H), 7,34 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,89 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,66 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,81 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 519.

Препаративная ВЭЖХ:

Колонка	Gilson GX-281
Размер колонки	21,2*150 5 мкм GIMINI
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	214 нм + 254 нм
Способ	0,1 % ТФУ в воде, CH_3CN от 20 до 50 % за 11 мин, затем от 50 до 90 % за 1 мин, 90 % удерживают 2 мин, затем баланс 2 мин. Общее время осуществления 18 мин. Способ одиночного градиента.

Пример 10.

3-(8-Амино-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)фенол (соединение 10)



Соединение 24 (100 мг, 0,180 ммоль), (3-гидроксифенил)бороновую кислоту (30 мг, 0,216 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (6,6 г, 0,009 ммоль) и K_2CO_3 (50 мг, 0,360 ммоль) растворяют в $\text{H}_2\text{O}/1,4$ -дисксане (5 мл/5 мл) и нагревают до 90°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (66 мг с выходом 64,5%) получают с помощью препаративной ВЭЖХ.

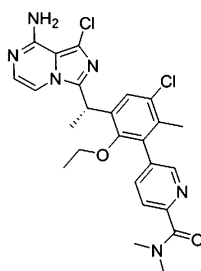
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,74 (d, $J=36,3$ Гц, 1H), 8,25-7,93 (m, 2H), 7,39 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,03 (t, $J=9,6$ Гц, 3H), 6,91-6,73 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,89 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,30 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,74 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,81 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 568.

Препаративная ВЭЖХ:

Колонка	Gilson GX-281
Размер колонки	21,2*150 5 мкм GIMINI
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	214 нм + 254 нм
Способ	0,1 % ТФУ в воде, CH_3CN от 10 до 90 % за 11 мин, затем от 90 до 90 % за 1 мин, 90 % удерживают 2 мин, затем баланс 2 мин. Общее время осуществления 18 мин.

Пример 11.

(S)-5-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамид (соединение 11)

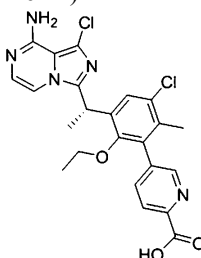


Соединение 27А (400 мг, 0,839 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9,42 мг, 0,042 ммоль) и Et_3N (10 мл) растворяют в диметиламин/ТГФ (3N, 20 мл). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере CO (0,6 МПа) при 85°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме. Добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (110 мг с выходом 25,5%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, $J=24,8$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=28,8, 7,3$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (dd, $J=29,0, 5,3$ Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,84 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,56-3,40 (m, 1H), 3,23 (dd, $J=15,1, 7,9$ Гц, 1H), 3,01 (ds, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,66 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,80 (t, $J=6,5$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 513.

Пример 12.

((S)-5-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)пиколиновая кислота (соединение 12)

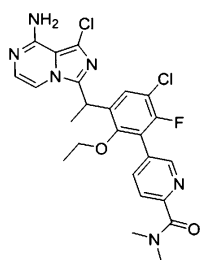


Соединение 11 (28 мг, 54,54 ммоль) растворяют в EtOH (3 мл), добавляют KOH (5N, 3 мл) и нагревают до 60°C в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме. pH доводят до значения 7 и экстрагируют этилацетатом. Получают продукт (26,5 мг с выходом 100%). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 513.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, $J=35,4$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, $J=39,2$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,93 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,53-3,33 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,68 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,78 (t, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 13.

5-(3-(1-(8-Амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-N,N-диметилпиколинамид (соединение 13)

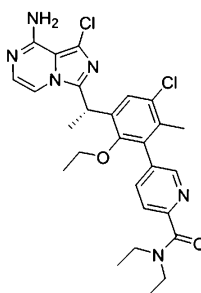


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 11, описанному в примере 11, с применением 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,86-6,64 (m, 3H), 4,87 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,45 (dd, $J=9,1, 7,0$ Гц, 1H), 3,27 (dd, $J=9,1, 7,1$ Гц, 1H), 3,07 (s, 6H), 1,64 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,93 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 517.

Пример 14.

(S)-5-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диэтилпиколинамид (соединение 14)

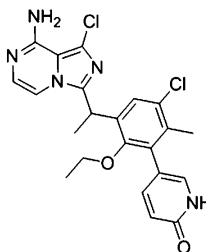


Соединение 27А (200 мг, 0,42 ммоль), диэтиламин (1 мл), Et₃N (10 мл), Pd(OAc)₂ (4,7 мг, 0,021 ммоль) и ксантофос (24,3 мг, 0,042 ммоль) растворяют в ТГФ (10 мл) и перемешивают в атмосфере СО (0,85 МПа) при 80°C в течение 48 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (85 мг с выходом 37,4%) получают с помощью колонки (ДХМ/MeOH=50/1).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (d, J=21,6 Гц, 1H), 8,12-7,84 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51-7,24 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,90 (d, J=6,9 Гц, 1H), 3,72-3,45 (m, 4H), 3,29 (dd, J=16,6, 9,2 Гц, 2H), 2,13 (d, J=4,6 Гц, 3H), 1,72 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,19 (dt, J=40,5, 7,0 Гц, 6H), 0,85 (s, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 541.

Пример 15.

5-(3-(1-(8-Амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)пиридин-2(1H)-он (соединение 15)

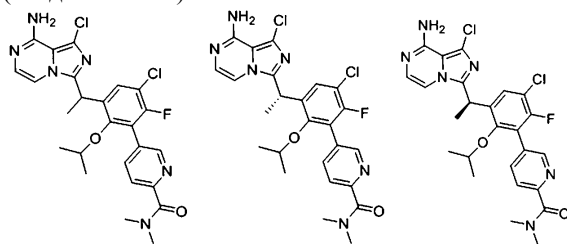


1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение (46-6), 150 мг, 0,3054 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (74,3 мг, 0,336 ммоль), Na₂CO₃ (97,11 мг, 0,9162 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (18 мг, 0,0153 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане/H₂O (10 мл/10 мл) и нагревают до 80°C в атмосфере азота в течение 24 ч. 1,4-Диоксан удаляют в вакууме и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (30 мг с выходом 21,5%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 7,57-7,20 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,40 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,81 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,66-3,47 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,00 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 458.

Пример 16.

5-(3-(1-(8-Амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)-N,N-диметилпиколинамид (соединение 16)

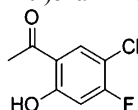


Соединение 16

Соединение 16А

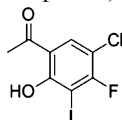
Соединение 16В

Стадия 1: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (16-1)



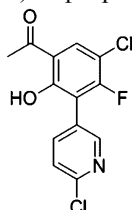
4-Хлор-3-фторфенол (100 г, 68,26 ммоль) растворяют в ацетилхлориде (80,4 г, 102,42 ммоль). Медленно добавляют AlCl₃ (136,2 г, 102,42 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 180°C в течение 2 ч. Медленно добавляют HCl (2N, 800 мл), охлажденный до комнатной температуры, и перемешивают в течение 2 ч. Продукт (130 г, 100 % выход) получают фильтрованием и промывают водой. МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 189,0.

Стадия 2: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этан-1-он (16-2)



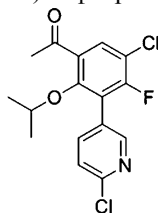
1-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (130 г, 689,7 ммоль) растворяют в AcOH (700 мл), добавляют MS (186,2 г, 827,6 ммоль) и нагревают до 70°C в течение ночи, добавляют еще одну порцию NIS (65 г, 288,9 ммоль) и нагревают до 70°C в течение 12 ч. AcOH удаляют в вакууме. Добавляют этилацетат (1 л) и Na₂S₂O₃ (водный раствор, 1 л). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (128 г, 59% выход) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле. МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 315,0.

Стадия 3: 1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (16-3)



1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этан-1-он (10 г, 31,8 ммоль), (6-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту (5 г, 31,8 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,84 г, 1,59 ммоль) и K₂CO₃ (8,78 г, 63,6 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане/H₂O (50 мл/30 мл) и кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота. 1,4-диоксан удаляют в вакууме и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (2,6 г, выход 27,2%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле. МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 300,0.

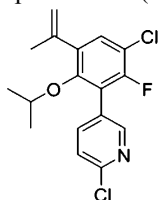
Стадия 4: 1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-он (16-4)



1-(5-Хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (2,6 г, 8,663 ммоль), 2-йодпропан (2,95 г, 17,33 ммоль) и K₂CO₃ (3,6 г, 25,99 ммоль) растворяют в ДМФА (25 мл) и нагревают до 60°C в течение 2 ч. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (2,5 г, выход 84,5%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,05 (m, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 0,89 (d, J=6,1 Гц, 6H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 342,0.

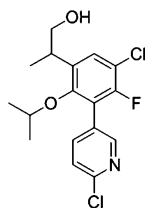
Стадия 5: 2-хлор-5-(3-хлор-2-фтор-6-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиридин (16-5),



CH₃PPh₃Br (6,3 г, 17,53 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (30 мл), по каплям добавляют n-BuLi (1,6 М, 9 мл) при 0°C в атмосфере N₂ и перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем раствор 1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-она (2,0 г, 5,84 ммоль) в сухом ТГФ добавляют к смеси по каплям и перемешивают в течение ночи. Добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Получают продукт (1,3 г, выход 52,2 %).

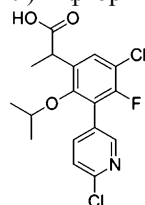
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,23 (ds, 2H), 3,89 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,84 (d, J=6,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 340,0.

Стадия 6: 2-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ол (16-6)



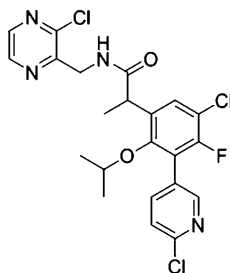
2-Хлор-5-(3-хлор-2-фтор-6-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиридин (1,3 г, 3,82 ммоль) растворяют в $\text{NH}_3/\text{ТГФ}$ (1 М, 30 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. NaOH (1 М, 10 мл) добавляют по каплям при 0°C . H_2O_2 (30%, 20 мл) добавляют по каплям при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают продукт (1,37 г, 100% выход). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 358,0.

Стадия 7: 2-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановая кислота (16-7)



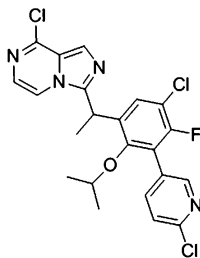
2-(5-Хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ол (1,37 г, 3,824 ммоль) растворяют в CH_3CN (50 мл). Добавляют $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (0,25 моль/0,5 моль/л) (50 мл). Добавляют ТЕМПО (119,5 мг, 0,765 ммоль). Добавляют по каплям NaClO_2 (3,46 г, 38,24 ммоль) в NaClO (6%, 50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают продукт (770 мг, выход 54,23%). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 372,0.

Стадия 8: 2-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (16-8)



2-(5-Хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановую кислоту (770 мг, 2,07 ммоль), (3-хлорпирозин-2-ил)метанамина гидрохлорид (356,4 мг, 2,48 ммоль), HOBT (335,42 мг, 2,48 ммоль), EDCI (475 мг, 2,48 ммоль) и DIPEA (803 мг, 6,21 ммоль) растворяют в ТГФ (15 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2 . Добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (680 мг, выход 66%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 497,0.

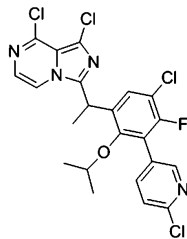
Стадия 9: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)имидазо-[1,5-a]пирозин (16-9)



2-(5-Хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (680 мг, 1,37 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (20 мл). Добавляют Tf_2O (0,8 мл) и по каплям добавляют пиридин (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Воду (20 мл) добавляют при 0°C и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (506 мг, выход 77,2%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле (ПЭ:ЭА=20:1). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 479,0.

Стадия 10: 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-

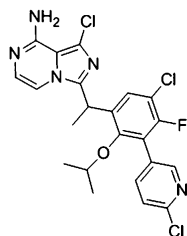
имидазо[1,5-а]пирозин (16-10)



8-Хлор-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (506 мг, 1,055 ммоль) и NCS (169 мг, 1,266 ммоль) растворяют в ДМФА (10 мл) и нагревают до 60°C в течение 1 ч. Добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (450 мг, выход 83%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле (ПЭ:ЭА=15:1).

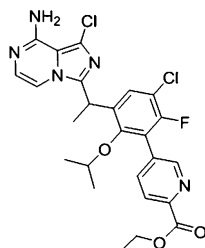
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5,04 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,62 (m, 1H), 1,70 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,81 (d, J=6,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 513,0.

Стадия 11: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (16-11)



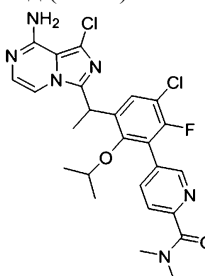
1,8-Дихлор-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (450 мг, 0,875 ммоль) растворяют в NH₃/пропан-2-оле (4N, 30 мл). Реакционную смесь нагревают до 85°C в течение ночи в пробирке. Растворитель удаляют в вакууме и добавляют этилацетат (30 мл). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом, и объединенные органические слои промывают солевым раствором. Получают продукт (360 мг, выход 83%). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 494.

Стадия 12: этил 5-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколинат (16-12)



1-хлор-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (335 мг, 0,677 ммоль), Pd(OAc)₂ (7,6 мг, 0,0339 ммоль) и ксантофос (39,2 мг, 0,0677 ммоль) растворяют в EtOH/Et₃N (8 мл/8 мл) в пробирке. Реакционную смесь нагревают до 70°C в атмосфере СО (от 0,5 до 0,8 МПа) в течение 48 ч. Растворитель удаляют в вакууме и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (280 мг с выходом 77,8%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 532.

Стадия 13: 5-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)-N,N-диметилпиколинамид (16-13)



К раствору диметиламина (2N, 0,65 мл, 1,296 ммоль) с температурой 0°C в ТГФ добавляют триметиалюминий (2 M, 0,65 мл, 1,296 ммоль). Наблюдают выделение газа, и затем реакционной смеси дают

нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Этил 5-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколинат (230 мг, 0,432 ммоль) добавляют к алюминиевому реагенту и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждают до 0°C, реакцию гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (80 мг, выход 28,62%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH=50/1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,95 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,83 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,84-3,59 (m, 1H), 3,18 (d, J=7,3 Гц, 6H), 1,84 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,17-0,99 (m, 6H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 531.

Соединение 16 разделяют с помощью хиральной колонки с получением двух соединений, соединения 16А (первый и быстрый изомер) и соединения 16В (второй и медленный изомер), в виде белых твердых веществ. Соединению 16А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А, как описано ниже.

Соединение 16А: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=26,3, 6,7 Гц, 2H), 7,06 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,76-3,52 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,66 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,99 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,77 (d, J=6,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 531.

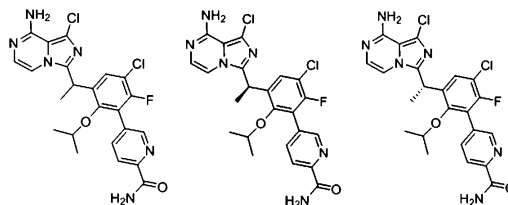
Соединение 16В: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=26,1, 6,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,76-3,52 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,66 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,77 (d, J=6,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 531.

Хиральное разделение:

Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 85:15
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	10 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

Пример 17.

5-(3-(1-(8-Амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколинамид (соединение 17)



Соединение 17 Соединение 17А Соединение 17В

Соединение (16-12) (500 мг, 0,939 ммоль) растворяют в NH₃/i-PrOH (7N, 10 мл) и нагревают до 85°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (260 мг с выходом 55%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (dd, J=30,2, 6,7 Гц, 2H), 7,06 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,71-3,51 (m, 1H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,77 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 503.

Соединение 17 разделяют с помощью хиральной колонки с получением двух соединений, соединения 17А (первый и быстрый изомер) и соединения 17В (второй и медленный изомер), в виде белых твердых веществ. Соединению 17В присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А, как описано ниже.

Соединение 17А: МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 503.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,76 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Соединение 17В: МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 503.

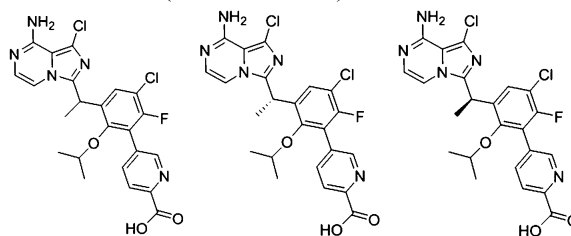
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 1,67 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,76 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Хиральное разделение:

Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	4,0 мл
Подвижная фаза	MTBE:EtOH = 50:50
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	14,3 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

Пример 18.

5-(3-(1-(8-Амино-1-хлоримидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколиновая кислота (соединение 18)



Соединение 18

Соединение 18А

Соединение 18В

Соединение (16-12) (450 мг, 0,845 ммоль) растворяют в EtOH (10 мл), добавляют NaOH (169 мг, 4,23 ммоль) в воде (10 мл) и нагревают до 70°C в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме. pH доводят до значения 7. Неочищенный продукт получают фильтрацией. Продукт (255 мг с выходом 84%) получают с помощью препаративной ВЭЖХ.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,14 (dd, J=29,9, 8,4 Гц, 2H), 7,53 (dd, J=31,1, 6,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,91 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 1,67 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,76 (d, J=6,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 504.

Соединение 18 разделяют с помощью хиральной колонки с получением двух соединений, соединения 18А (первый и быстрый изомер) и соединения 18В (второй и медленный изомер), в виде белого твердого вещества. Соединению 18А присваивают (S)-конфигурацию способом, аналогичным соединению 40А, как описано ниже.

Соединение 18А: МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 504.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,11 (dd, J=33,9, 7,9 Гц, 2H), 7,52 (dd, J=28,5, 6,7 Гц, 2H), 7,08 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,91 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,67-3,53 (m, 1H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,77 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Соединение 18В: МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 504.

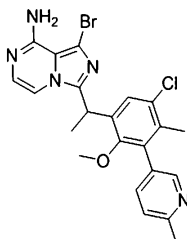
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,11 (dd, J=33,9, 7,9 Гц, 2H), 7,51 (dd, J=25,2, 6,7 Гц, 2H), 7,08 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,91 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,67-3,52 (m, 1H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,77 (d, J=6,1 Гц, 3H).

Хиральное разделение:

Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	1,0 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH(0,2 % MSA)=60:40
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	12,7 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

Пример 19.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 19)

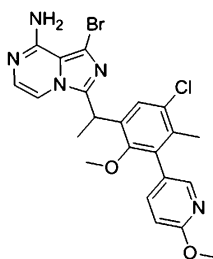


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, описанному в примере 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,30-8,37 (d, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,36-7,40 (q, 2H), 7,22-7,23 (d, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 6,77 (brs, 2H), 4,81-4,86 (q, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,65-1,67 (d, 3H). МС (ИЭР) m/e $(M+1)^+$ 485,6.

Пример 20.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-метокси-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 20)

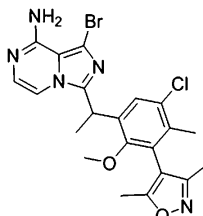


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, описанному в примере 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,89-7,93 (d, 1H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,26-7,27 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,81-6,84 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,66-1,68 (d, 3H). МС (ИЭР) m/e $(M+1)^+$ 501,6.

Пример 21.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 21)

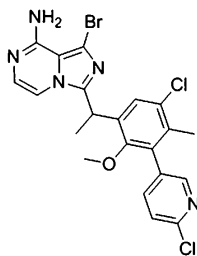


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,35-7,36 (q, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,97-6,98 (q, 1H), 6,68 (brs, 2H), 4,81-4,84 (q, 1H), 3,22-3,30 (d, 3H), 2,16-2,25 (d, 3H), 1,94-2,04 (m, 6H), 1,66-1,70 (q, 3H). МС (ИЭР) m/e $(M+1)^+$ 489,6.

Пример 22.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 22)



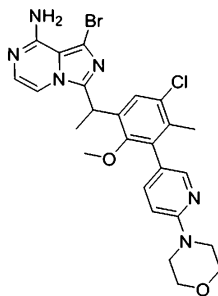
Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, описанному в примере 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,33-8,39 (d, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38-7,39 (d, 1H), 7,26-7,28 (d, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 6,68 (brs, 2H), 4,81-4,86 (q, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,65-1,67 (d, 3H).

3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 507,6.

Пример 23.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(6-морфолинопиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 23)

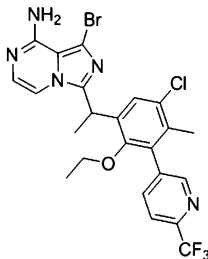


Соединение 22 (20 мг, 0,04 ммоль) растворяют в морфолине (5 мл) и нагревают при 100°C в течение 3 ч. Затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта (3 мг с выходом 12%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,04 (s, 1H), 7,59-7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,05-7,07 (d, 1H), 6,94-6,96 (d, 1H), 4,90-4,92 (q, 1H), 3,72-3,74 (m, 4H), 3,51-3,52 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,66-1,68 (d, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 556,4.

Пример 24.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 24)

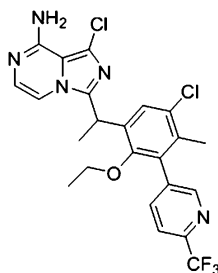


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, описанному в примере 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,69-8,76 (d, 1H), 8,04-8,15 (m, 2H), 7,40-7,41 (d, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 6,69 (brs, 2H), 4,84-4,86 (q, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,64-1,66 (d, 3H), 0,76-0,79 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 554,1.

Пример 25.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 25)

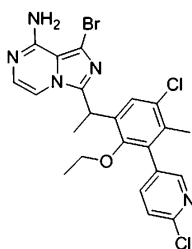


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,68-8,76 (d, 1H), 8,04-8,05 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,65 (brs, 2H), 4,83-4,85 (q, 1H), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,66-1,67 (d, 3H), 0,76-0,79 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 510,1.

Пример 26.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-этокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 26)

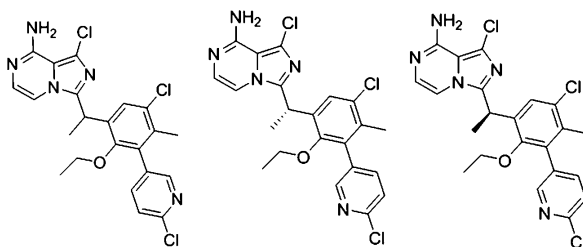


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, описанному в примере 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,32-8,38 (d, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26-7,28 (d, 1H), 7,01-7,02 (d, 1H), 6,72 (brs, 2H), 4,81-4,86 (q, 1H), 3,44-3,45 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,65-1,67 (d, 3H), 0,80-0,85 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 521,3.

Пример 27.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-этокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-a]пирозин-8-амин (соединение 27)



Соединение 27

Соединение 27А

Соединение 27В

Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества, которое разделяют с помощью хиральной колонки с получением 27А (первый и быстрый изомер) и 27В (второй и медленный изомер). Соединению 27А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А, как описано ниже.

Соединение 27: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ_{H} 8,32-8,39 (d, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 4,81-4,86 (q, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,65-1,70 (d, 3H), 0,82-0,85 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 478,1.

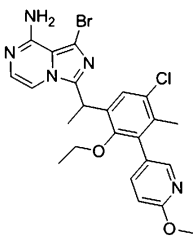
Соединение 27А: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ_{H} 8,32-8,39 (d, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 4,81-4,86 (q, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,65-1,70 (d, 3H), 0,82-0,85 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 478,1.

Соединение 27В: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ_{H} 8,32-8,39 (d, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 4,81-4,86 (q, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,65-1,70 (d, 3H), 0,82-0,85 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 478,1.

Колонка	CHIRAL Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см
Вводимый объем	0,5 мл
Подвижная фаза	Гексан (0,1 % DEA):EtOH = 95:5
Скорость потока	35 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °C
Раствор образца	15 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ- Prep-Gilson-HPLC

Пример 28.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-a]пирозин-8-амин (соединение 28)

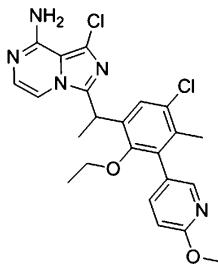


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, описанному в примере 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,04-8,10 (d, 1H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,38-7,40 (d, 1H), 7,20-7,21 (d, 1H), 7,01-7,03 (d, 1H), 6,92-6,94 (d, 1H), 6,74 (brs, 2H), 4,80-4,86 (q, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,65-1,66 (d, 3H), 0,83-0,88 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 516,0.

Пример 29.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 29)

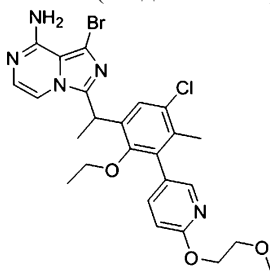


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,04-8,10 (d, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,33-7,34 (d, 1H), 7,20-7,21 (d, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 6,92-6,94 (d, 1H), 6,73 (brs, 2H), 4,80-4,85 (q, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,64-1,66 (d, 3H), 0,83-0,86 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 472,1.

Пример 30.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 30)

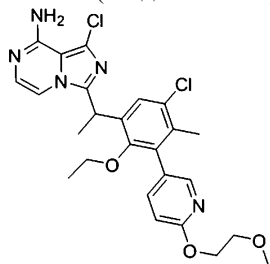


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 7, описанному в примере 7, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,02-8,05 (d, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,37-7,39 (d, 1H), 7,20-7,21 (d, 1H), 7,01-7,02 (d, 1H), 6,92-6,94 (d, 1H), 6,73 (brs, 2H), 4,81-4,85 (q, 1H), 4,41-4,43 (t, 2H), 3,67-3,70 (t, 2H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,64-1,66 (d, 3H), 0,85-0,88 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 560,1.

Пример 31.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 31)



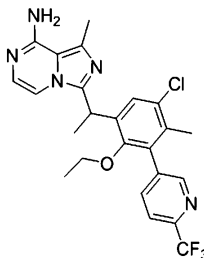
Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,02-8,08 (d, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,32-7,33 (d, 1H), 7,21-7,22 (d,

1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 6,92-6,94 (d, 1H), 6,74 (brs, 2H), 4,79-4,85 (q, 1H), 4,41-4,43 (t, 2H), 3,67-3,70 (t, 2H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,20-3,23 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,64-1,66 (d, 3H), 0,85-0,87 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 516,1.

Пример 32.

3-(1-(5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 32)

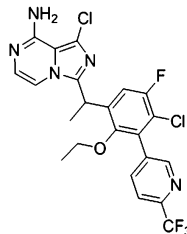


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ_H 8,68-8,76 (d, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,85-6,86 (d, 1H), 6,45 (brs, 2H), 4,74-4,77 (q, 1H), 3,44-3,48 (m, 1H), 3,23-3,26 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,66-1,67 (d, 3H), 0,78-0,82 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 490,1.

Пример 33.

1-Хлор-3-(1-(4-хлор-2-этокси-5-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 33)

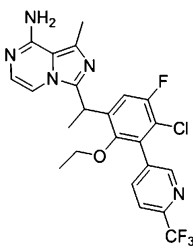


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(4-хлор-5-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,81 (s, 1H), 8,19-8,20 (d, 1H), 8,07-8,09 (d, 1H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,02-7,03 (d, 1H), 6,75 (brs, 2H), 4,88-4,93 (q, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 1H), 1,66-1,68 (d, 3H), 0,77-0,80 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 514,1.

Пример 34.

3-(1-(4-Хлор-2-этокси-5-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 34)

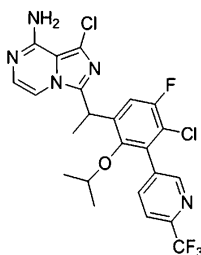


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(4-хлор-5-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,81 (s, 1H), 8,19-8,20 (d, 1H), 8,07-8,09 (d, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 6,75 (brs, 2H), 4,86-4,89 (q, 1H), 3,44-3,48 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,66-1,68 (d, 3H), 0,83-0,85 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 494,1.

Пример 35.

1-Хлор-3-(1-(4-хлор-5-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 35)

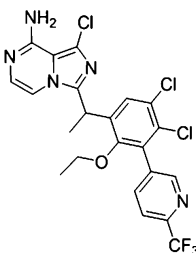


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(4-хлор-5-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,72-8,87 (d, 1H), 8,10-8,26 (m, 2H), 8,07-8,09 (d, 1H), 7,47-7,48 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,71 (brs, 2H), 4,89-4,94 (q, 1H), 3,51 -3,56 (m, 2H), 1,67-1,69 (d, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,71-0,73 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 528,1.

Пример 36.

1-Хлор-3-(1-(4,5-дихлор-2-этоксифенил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 36)

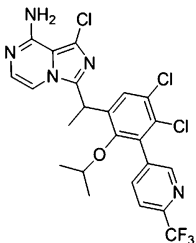


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,70-8,80 (d, 1H), 8,04-8,7 (m, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,05-7,06 (d, 1H), 4,93-4,94 (q, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 1,66-1,68 (d, 3H), 0,75-0,77 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 530,1.

Пример 37.

1-Хлор-3-(1-(4,5-дихлор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 37)

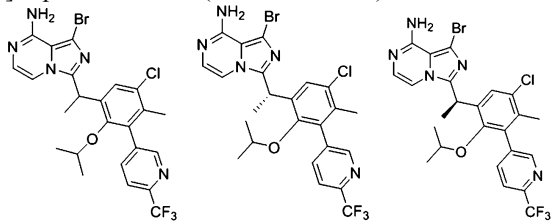


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 8, описанному в примере 8, с применением 1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этан-1-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,70-8,87 (d, 1H), 8,07-8,26 (m, 2H), 7,63-7,68 (d, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 6,75 (brs, 2H), 4,89-4,92 (q, 1H), 3,55 -3,56 (m, 2H), 1,67-1,68 (d, 3H), 0,92-0,97 (q, 3H), 0,68-0,70 (t, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1) $^+$ 544,0.

Пример 38.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 38)

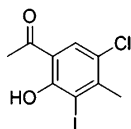


Соединение 38

Соединение 38А

Соединение 38В

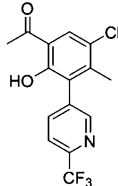
Стадия 1: 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (38-1)



К раствору 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она (28,6 г, 155 ммоль) в AcOH (250 мл) добавляют 1-йодпирролидин-2,5-дион (52,3 г, 232 ммоль) и перемешивают при 80°C в течение ночи. После завершения растворитель выпаривают в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Полученную смесь промывают водным раствором Na_2CO_3 , водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=25/1), с получением продукта в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,22 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). МС (M+H)⁺ 310,9.

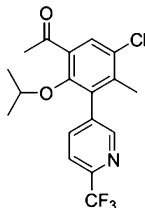
Стадия 2: 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-он (38-2)



Реакционную смесь 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-она (621 мг, 2 ммоль), (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (382 мг, 2 ммоль), K_2CO_3 (828 мг, 6 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (231 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) в атмосфере азота перемешивают при 80°C в течение ночи. После завершения смесь фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=20/1), с получением продукта (300 г с выходом 45%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 12,51 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). МС (M+H)⁺ 330,0.

Стадия 3: 1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-он (38-3)

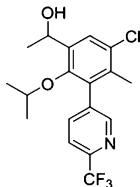


Реакционную смесь 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-она (300 мг, 0,91 ммоль), 2-йодпропана (618 мг, 3,64 ммоль) и K_2CO_3 (502 мг, 3,64 ммоль) в ДМФА (15 мл) в атмосфере N_2 перемешивают при 60°C в течение ночи. После завершения смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме.

Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=10/1), с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (210 мг с выходом 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 3,70-3,48 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 0,87 (s, 6H). МС (M+H)⁺ 372,0.

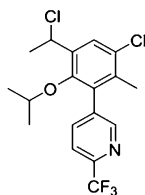
Стадия 4: 1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-ол (38-4)



К раствору 1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-она (210 мг, 0,57 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере азота добавляют NaBH_4 (32 мг, 0,85 ммоль) при 0°C и перемешивают, пока таял лед в течение ночи. Затем реакцию гасят 1N гидрохлоридом до значения pH приблизительно 7 и смесь упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=10/1), с получением продукта в виде бесцветной смолы (190 мг с выходом 89%).

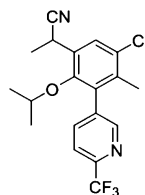
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,58 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,23 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,52 (dt, J=12,3, 6,1 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,51 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,96-0,80 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ 374,1.

Стадия 5: 5-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-изопропокси-2-метилфенил)-2-(трифторметил)пиридин (38-5)



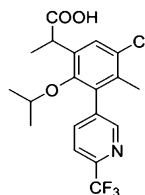
К раствору 1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-ола (600 мг, 1,61 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре добавляют SOCl_2 (0,5 мл) и перемешивают в течение 1 ч. После завершения смесь разбавляют CH_2Cl_2 , промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме, с получением продукта (590 мг с выходом 93%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 392,0.

Стадия 6: 2-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (38-6)



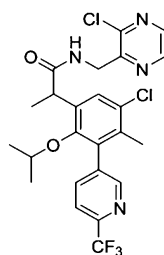
Реакционную смесь 5-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-изопропокси-2-метилфенил)-2-(трифторметил)пиридина (590 мг, 1,51 ммоль) и NaCN (111 мг, 2,26 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивают при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию гасят водным раствором KOH и NaClO . Полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают водой, соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=4/1), с получением продукта (610 мг) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при комнатной температуре. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 383,1.

Стадия 7: 2-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановая кислота (38-7)



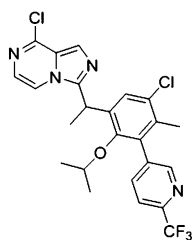
К раствору 2-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропаннитрила (610 мг, 1,6 ммоль) в EtOH (20 мл) и добавляют раствор KOH (268 мг, 4,59 ммоль) в воде и перемешивают при 90°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь нейтрализуют гидрохлоридом до значения pH приблизительно 7, затем упаривают в вакууме. Остаток растворяют в MeOH , фильтруют и упаривают в вакууме, с получением продукта (680 мг). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 402,1.

Стадия 8: 2-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпиазин-2-ил)метил)пропанамид (38-8)



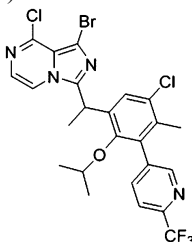
Раствор 2-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановой кислоты (680 мг, 1,6 ммоль), (3-хлорпиазин-2-ил)метанамина гидрохлорида (366 мг, 2,56 ммоль), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфонийгексафторфосфата (1,25 г, 2,4 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламина (413 мг, 3,2 ммоль) в ДМФА перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения растворитель выпаривают в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Смесь промывают водой, соевым раствором и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают в вакууме, с получением продукта (850 мг), который применяют непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 527,1, 529,1.

Стадия 9: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-a]пиазин (38-9)



К раствору 2-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамида (850 мг, неочищенный) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляют трифторметансульфоновый ангидрид (0,5 мл) при комнатной температуре. Затем медленно по каплям добавляют пиридин (0,5 мл) и смесь перемешивают в течение 20 мин. Смесь промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА = от 6/1 до 1/1), с получением продукта (170 мг с выходом 20,6%, для двух стадий) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 509,1.

Стадия 10: 1-бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (38-10)



Реакционную смесь 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозина (170 мг, 0,33 ммоль) и 1-бромпиридин-2,5-диона (71 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения растворитель выпаривают в вакууме и остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=4/1), с получением продукта (220 мг) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при комнатной температуре. МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 587,0, 589,0.

Стадия 11: 1-бром-3-(1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (38-11).

Реакционную смесь 1-бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-изопропокси-4-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозина (220 мг, неочищенный) и NH_3 в i-PrOH (10 мл) перемешивают при 90°C в течение ночи. После завершения смесь упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=30/1$) с получением желаемого продукта (120 мг), который затем разделяют с помощью хиральной ВЭЖХ с получением двух соединений, соединения 38А (52 мг, первый и быстрый изомер) и 38В (39 мг, второй и медленный изомер) в виде белого твердого вещества. Соединению 38А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А, как описано ниже.

Соединение 38: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (d, $J=29,8$ Гц, 1H), 7,91-7,66 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,76 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,59 (brs, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,12 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,85 (s, 3H). МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 570,0.

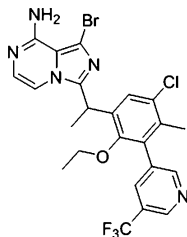
Соединение 38А: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J=36,6$ Гц, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,51-7,31 (m, 2H), 6,94 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,78 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,58 (brs, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,86 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,12 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,86 (s, 3H). МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 570,0.

Соединение 38В: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (d, $J=32,2$ Гц, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 2H), 6,97 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,77 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,66-3,47 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,12 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,85 (d, $J=5,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 570,0.

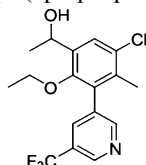
Колонка	CHIRAL Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см
Вводимый объем	0,5 мл
Подвижная фаза	Гексан (0,1 % DEA):EtOH = 95:5
Скорость потока	35 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25°C
Раствор образца	15 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ- Prep-Gilson-HPLC

Пример 39.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 39)



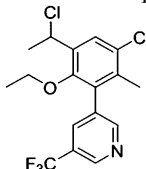
Стадия 1: 1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-ол (39-1)



Соединение (39-1) получают аналогично способу получения соединения (38-2), описанному в примере 38, из 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-ола (650 мг). Получают соединение (39-1) (370 г с выходом 54%) в виде желтого твердого вещества.

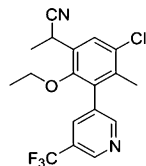
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,91 (d, $J=25,7$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,17 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,39 (brs, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,54 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,94 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (M+H) $^+$ 360,1.

Стадия 2: 3-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридин (39-2)



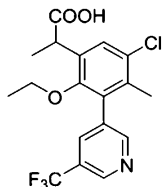
Соединение (39-2) получают аналогично способу получения соединения (38-5), описанному в примере 38, из 1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-ола (370 мг). Получают соединение (39-2) (367 мг с выходом 94%) в виде коричневой смолы, которая затвердевает при комнатной температуре. МС (M+H) $^+$ 378,0, 380,0.

Стадия 3: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (39-3)



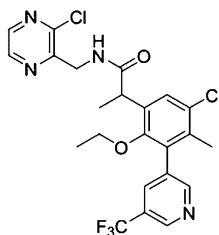
Соединение (39-3) получают аналогично способу получения соединения (38-6), описанному в примере 38, из 3-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридин (367 мг). Получают соединение (39-3) (200 мг с выходом 55%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при комнатной температуре. МС (M+H) $^+$ 369,0, 371,0.

Стадия 4: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановая кислота (39-4)



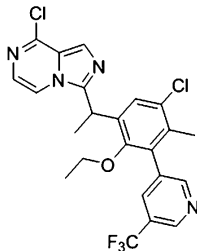
Соединение (39-4) получают аналогично способу получения соединения (38-7), описанному в примере 38, из 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (200 мг). Получают соединение (39-4) (190 мг, выход 91%). МС (M+H) $^+$ 388,1.

Стадия 5: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (39-5)



Соединение (39-5) получают аналогично способу получения соединения (38-8), описанному в примере 38, из 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановой кислоты (190 мг). Получают неочищенный продукт (850 мг), который применяют непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (M+H)⁺ 513,1, 515,1.

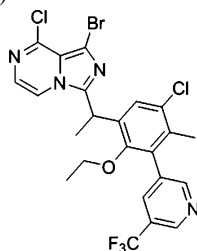
Стадия 6: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-имидазо[1,5-а]пирозин (39-6)



Соединение (39-6) получают аналогично способу получения соединения (38-9), описанному в примере 38, из 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропаноамида. Получают соединение (39-6) (90 мг с выходом 36,7%, для двух стадий).

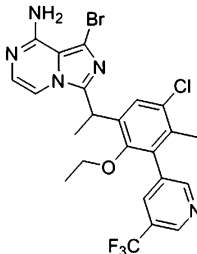
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,88 (d, J=15,8 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,81 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,59 (ds, 1H), 3,32 (dd, J=15,3, 7,8 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,91 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,01 (brs, 3H). МС (M+H)⁺ 495,1, 497,1.

Стадия 7: 1-бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (39-7)



Соединение (39-7) получают аналогично способу получения соединения (38-10) из 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозина (90 мг). Получают соединение (39-7) (57 мг) в виде бесцветного масла, которое затвердевает при комнатной температуре. МС (M+H)⁺ 573,0, 575,0.

Стадия 8: 1-бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (39-8)



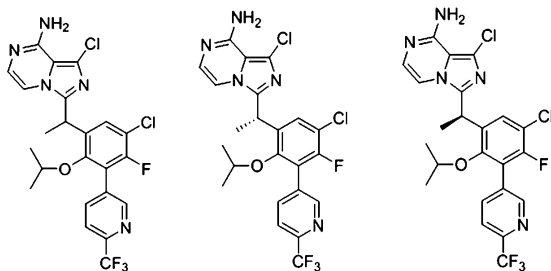
Соединение (39-8) получают аналогично способу получения соединения (38-11), описанному в примере 38, из 1-бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозина (57 мг). Получают соединение (39-8) (28 мг с выходом 50%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,94 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,70 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,55 (ds, 1H), 3,31 (dq, J=14,2, 7,0 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (M+H)⁺ 554,1.

Пример 40.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо-

[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 40)

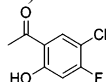


Соединение 40

Соединение 40А

Соединение 40В

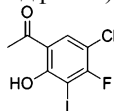
Стадия 1: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (40-1)



Реакционную смесь 4-хлор-3-фторфенола (146,5 г, 1 моль) и ацетилхлорида (157 г, 2 моль) перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают до 0°C и порциями добавляют AlCl_3 (240 г, 1,8 моль). Реакционную смесь перемешивают при 180°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 1N HCl (1,5 л). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в гексане и фильтруют через силикагель. Растворитель выпаривают в вакууме, с получением продукта (177 г с выходом 93%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,64 (s, 3H).

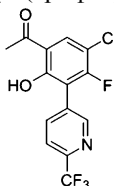
Стадия 2: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этан-1-он (40-2)



Реакционную смесь 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (88 г, 0,467 моль) и 1-йодпирролидин-2,5-диона (157 г, 0,7 моль) в AcOH (900 мл) перемешивают при 80°C в течение 20 ч, затем при 110°C в течение 20 ч. Затем растворитель выпаривают в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Смесь дважды промывают насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ к ПЭ/ЭА:50/1), с получением продукта (43 г с выходом 31%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 8,28 (dd, $J=8,4, 0,9$ Гц, 1H), 2,70 (d, $J=0,6$ Гц, 3H). MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 314,9.

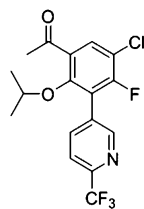
Стадия 3: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-он (40-3)



Реакционную смесь 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этан-1-она (68 г, 216 ммоль), (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (45 г, 238 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,5 г, 13 ммоль) и Na_2CO_3 (57 г, 106 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (700 мл/100 мл) в атмосфере азота перемешивают при 80°C в течение ночи. После завершения смесь выпаривают в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом и водой, затем полученную смесь фильтруют. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА: от 50/1 до 10/1), с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (59 г с выходом 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,39 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 334,0.

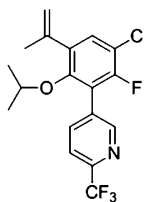
Стадия 4: 1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-он (40-4)



Реакционную смесь 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-она (59 г, 176,8 ммоль), 2-йодпропана (120 г, 707,2 ммоль) и K_2CO_3 (49 г, 353,6 ммоль) в ДМФА (150 мл) в атмосфере N_2 перемешивают при 70°C в течение ночи. После завершения смесь фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА: 6/1), с получением продукта в виде коричневого масла (62 г с выходом 93%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,93 (s, 1H), 8,31 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,77-3,59 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,87 (d, $J=6,1$ Гц, 6H). МС $(M+H)^+$ 376,0.

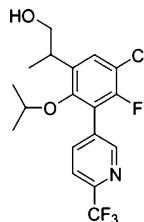
Стадия 5: 5-(3-хлор-2-фтор-6-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-2-(трифторметил)пиридин (40-5)



К раствору метилтрифенилфосфонийбромид (177 г, 495 ммоль) в ТГФ (700 мл) при 0°C добавляют n-BuLi (186 мл, 445,5 ммоль) в атмосфере N_2 и перемешивают в течение 1 ч. Затем раствор 1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-она (62 г, 165 ммоль) в ТГФ (300 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА: 50/1), с получением продукта в виде белого твердого вещества (25 г с выходом 40%), и извлекают исходный материал.

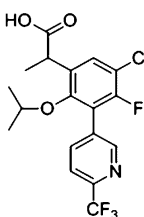
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,85 (s, 1H), 8,23 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,90 (dt, $J=12,2, 6,1$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,82 (d, $J=6,1$ Гц, 6H). МС $(M+H)^+$ 374,1.

Стадия 6: 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропан-1-ол (40-6)



Реакционную смесь 5-(3-хлор-2-фтор-6-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-2-(трифторметил)пиридина (25 г, 66,9 ммоль) и BH_3/TGF (334 мл, 334 ммоль) в атмосфере азота перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляют раствор $NaOH$ (5,25 г, 133,8 ммоль) в воде (1 М) и затем H_2O_2 (50 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакцию гасят насыщенным водным раствором Na_2SO_3 и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией ($CH_2Cl_2/MeOH=50/1$, аммиачная вода) с получением продукта в виде бесцветного масла, которое затвердевало при комнатной температуре. МС $(M+H)^+$ 392,1.

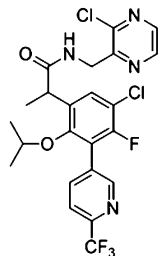
Стадия 7: 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановая кислота (40-7)



К раствору 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропан-1-ола

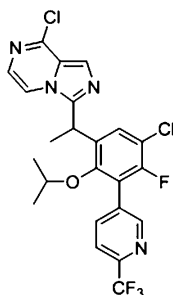
(6,7 г, 17,2 ммоль) в MeCN (80 мл) добавляют буферный раствор (80 мл, Na₂HPO₄ (0,25 М) и NaH₂PO₄ (0,5 М) в воде), 2,2,6,6-тетраметилпиперидиноокси (537 мг, 3,44 ммоль), затем раствор NaClO₂ (16 г, 172 ммоль) в NaClO (145 мл, 172 ммоль) добавляют по каплям и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме, с получением продукта (6,2 г). МС (М+Н)⁺ 406,0.

Стадия 8: 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (40-8)



Реакционную смесь 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановой кислоты (520 мг, 1,28 ммоль), (3-хлорпирозин-2-ил)метанамина гидрохлорида (293 мг, 2,05 ммоль), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфонийгексафторфосфата (998 мг, 1,92 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (330 мг, 2,56 ммоль в ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения растворитель выпаривают в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Смесь промывают водой и солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме, с получением продукта, который применяют непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (М+Н)⁺ 531,1.

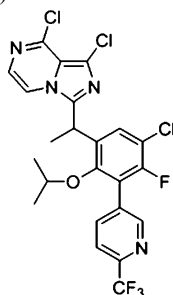
Стадия 9: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (40-9)



К раствору 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамида (неочищенный) в CH₂Cl₂ (20 мл) и добавляют трифторметансульфонный ангидрид (2 мл) при комнатной температуре. Затем медленно по каплям добавляют пиридин (2 мл) и смесь перемешивают в течение 20 мин. Смесь промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА = от 6/1 до 1/1), с получением продукта (420 мг с 63% выходом, для двух стадий) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 -7,75 (m, 3H), 7,45 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,91 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,72 (dt, J=12,2, 6,1 Гц, 1H), 1,91 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,1 Гц, 3H). МС (М+Н)⁺ 513,1, 515,0.

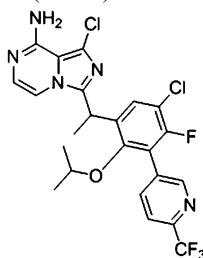
Стадия 10: 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (40-10)



Реакционную смесь 8-хлор-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозина (420 мг, 0,82 ммоль) и 1-хлорпирролидин-2,5-диола (131 мг, 0,98 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивают при 50°C в течение 1 ч. После завершения растворитель выпаривают в вакууме и остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=3/1), с получением продукта

(350 мг с выходом 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ 547,0, 549,0.

Стадия 11: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (40-11)



Реакционную смесь 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (350 мг, 0,64 ммоль) и NH₃ в i-PrOH (10 мл) в стальной пробирке перемешивают при 90°C в течение ночи. После завершения смесь упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH=20/1) с получением желаемого продукта (200 мг), который отделяют с помощью хиральной ВЭЖХ с получением двух соединений, соединения 40А (66 мг, первый и быстрый изомер) и соединения 40В (68 мг, второй и медленный изомер) в виде белого твердого вещества. Абсолютная структура хирального центра в соединении 40А показана на фигуре, ему присваивают (S)-конфигурацию.

Соединение 40: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,91 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,58 (dt, J=12,1, 6,0 Гц, 1H), 1,67 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,76 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ 528,0.

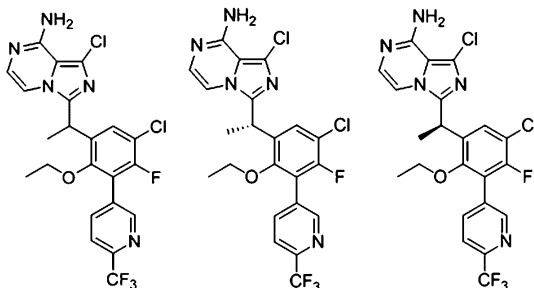
Соединение 40А: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,91 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,58 (dt, J=12,1, 6,0 Гц, 1H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,76 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ 528,0.

Соединение 40В: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,91 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,58 (dt, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,76 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ 528,0.

Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см
Вводимый объем	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 95:5
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	30,9 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

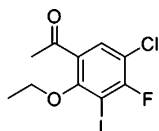
Пример 41.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-он)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 41)



Соединение 41 Соединение 41А Соединение 41В

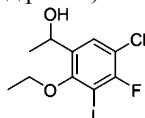
Стадия 1: 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этан-1-он (41-1)



Реакционную смесь 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этан-1-она (3,2 г, 10,2 ммоль), йодэтана (3,17 г, 20,3 ммоль) и K_2CO_3 (3,51 г, 25,4 ммоль) в ДМФА перемешивают при 70°C в течение 2 ч. После завершения смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=10/1), с получением продукта (2,9 г с выходом 83%).

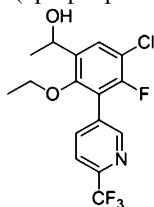
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,97 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,50 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (M+H)⁺ 342,9.

Стадия 2: 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этан-1-ол (41-2)



К раствору 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этан-1-она (2,9 г, 8,47 ммоль) в MeOH (30 мл) в атмосфере азота добавляют $NaBH_4$ (483 мг, 12,7 ммоль) при 0°C и перемешивают, пока тает лед в течение 3 ч. Затем реакцию гасят 1N гидрохлоридом до значения pH приблизительно 7 и смесь упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией с получением продукта (1,68 г, чистота: 66%). МС (M+H)⁺ 326,9.

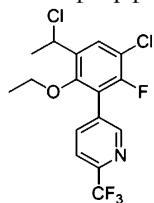
Стадия 3: 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-ол (41-3)



Соединение (41-3) получают аналогично способу получения соединения (38-2), описанному в примере 38, из 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этан-1-ола (1,68 г, чистота: 66%). Получают соединение (41-3) (1,15 г с выходом 97%) в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 8,15-7,94 (m, 1H), 7,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,20 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,58-3,37 (m, 2H), 1,54 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,08 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (M+H)⁺ 364,1.

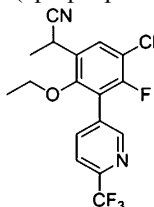
Стадия 4: 5-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил)-2-(трифторметил)пиридин (41-4)



Соединение (41-4) получают аналогично способу получения соединения (38-5) из 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-ола (1,15 г).

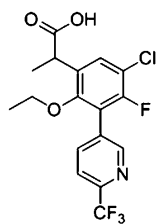
Получают неочищенный продукт (1,2 г, выход: 99%) в виде коричневого масла. МС (M+H)⁺ 382,0.

Стадия 5: 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропаннитрил (41-5)



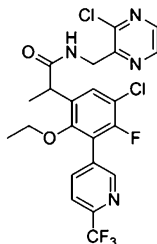
Соединение (41-5) получают аналогично способу получения соединения (38-6) из 5-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил)-2-(трифторметил)пиридина (1,2 г). Получают соединение (41-5) (440 мг, выход 38%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при комнатной температуре. МС (M+H)⁺ 373,0.

Стадия 6: 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановая кислота (42-6)



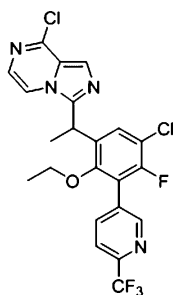
Соединение (42-6) получают аналогично способу получения соединения (38-7), описанному в примере 38, из 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропаннитрила (440 мг). Получают неочищенный продукт (430 мг). МС (М+Н) 392,0.

Стадия 7: 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпиразин-2-ил)метил)пропанамид (41-7)



Соединение (41-7) получают аналогично способу получения соединения (38-8), описанному в примере 38, из 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановой кислоты (430 мг). Получают неочищенный продукт (560 мг), который применяют непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (М+Н)⁺ 517,0, 519,0.

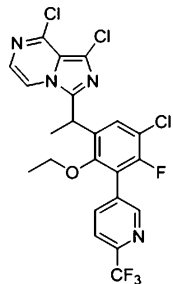
Стадия 8: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-имидазо[1,5-а]пиразин (41-8)



Соединение (41-8) получают аналогично способу получения соединения (38-9), описанному в примере 38, из 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-((3-хлорпиразин-2-ил)метил)пропанамид (560 мг). Получают соединение (41-8) (250 мг с выходом 45%, для двух стадий) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=5,0, 0,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,88 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,59 (dq, J=9,3, 7,0 Гц, 1H), 3,42 (dq, J=9,3, 7,0 Гц, 1H), 1,90 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,12 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (М+Н)⁺ 499,0, 501,0.

Стадия 9: 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-имидазо[1,5-а]пиразин (41-9)

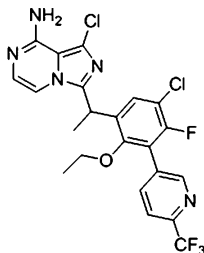


Соединение (41-9) получают аналогично способу получения соединения (40-8), описанному в примере 40, из 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразина (250 мг). Получают продукт (220 мг с выходом 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,83 (dd, J=8,1, 0,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,80 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,60 (dq, J=9,3, 7,0 Гц, 1H),

3,45 (dq, J=9,3, 7,0 Гц, 1H), 1,87 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,14 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (М+Н)⁺ 533,0.

Стадия 10: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (41-10)



Реакционную смесь 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозина (220 мг, 0,42 ммоль) и NH₃ в i-PrOH (10 мл) в стальной пробирке перемешивают при 90°C в течение ночи. После завершения смесь упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1/2) с получением желаемого продукта (160 мг), который разделяют с помощью хиральной ВЭЖХ с получением двух соединений, соединения 41А (44 мг, первый и быстрый изомер) и соединения 41В (38 мг, второй и медленный изомер) в виде белого твердого вещества. Соединению 41А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А.

Соединение 41: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,02 (d, J=5,1 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,76 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,56 (dq, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,42 (dq, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 1,82 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,12 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (М+Н)⁺ 514,1.

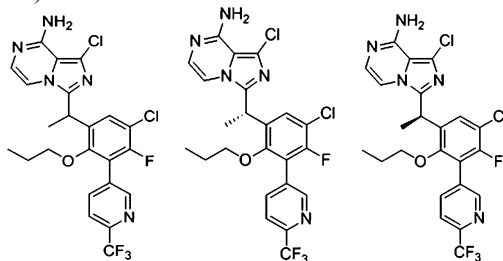
Соединение 41А: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,90 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 1,66 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (М+Н)⁺ 514,1.

Соединение 41В: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,98 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,77 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,57 (дк, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,43 (дк, J=9,3, 7,0 Гц, 1H), 1,83 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,12 (m, J=7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (М+Н)⁺ 514,1.

Колонка	CHIRAL Cellulose-SB
Размер колонки	2*25 см, 5 мкм
Вводимый объем	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 70:30
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	20,8 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ- Prep-Gilson-HPLC

Пример 42.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-пропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 42)



Соединение 42

Соединение 42А

Соединение 42В

Соединение (42) получают аналогично способу получения соединения (40), описанному в примере 40, из 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этан-1-она. Получают желаемый продукт (1,34 г), из которых 200 мг далее разделяют хиральной ВЭЖХ с получением двух соединений, соединения 42А (72 мг, первый и быстрый изомер) и соединения 42В (66 мг, второй и медленный изомер) в виде белого твердого вещества. Соединению 42А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А.

Соединение 42: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,88 (q, J=6,9 Гц, 1H),

3,47-3,21 (m, 1H), 3,05 (dt, J=9,0, 6,4 Гц, 1H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (dt, J=13,7, 6,9 Гц, 2H), 0,53 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ 528,1.

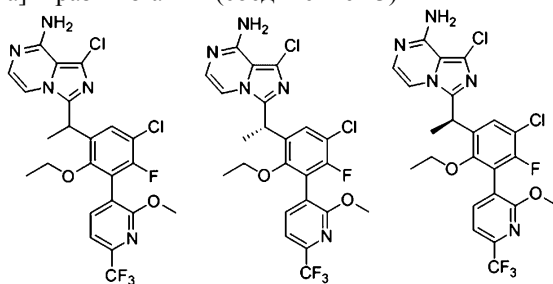
Соединение 42А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,88 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,47-3,21 (m, 1H), 3,05 (dt, J=9,0, 6,4 Гц, 1H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (dt, J=13,7, 6,9 Гц, 2H), 0,53 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ 528,1.

Соединение 42В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,88 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,43-3,28 (m, 1H), 3,06 (dt, J=8,9, 6,3 Гц, 1H), 1,68 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,28-1,14 (m, 2H), 0,54 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ 528,1.

Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 90:10
Скорость потока	2 0мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	51,2 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

Пример 43.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 43)



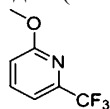
Соединение 43 Соединение 43А Соединение 43В

Стадия 1: 6-(трифторметил)пиридин-2-ол (43-1)



Реакционную смесь 2-фтор-6-(трифторметил)пиридина (660 мг, 4 ммоль) и КОН (493 ммоль, 8,8 ммоль) в воде (5 мл) перемешивают при 100°C в течение ночи. После завершения смесь нейтрализуют 1N гидроксидом до значения pH приблизительно 7. Затем осадок фильтруют и сушат, с получением продукта в виде белого твердого вещества (430 мг с выходом 66%). МС (M+H)⁺ 164,0.

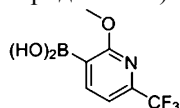
Стадия 2: 2-метокси-6-(трифторметил)пиридин (43-2)



Суспензию 6-(трифторметил)пиридин-2-ола (430 мг, 2,64 ммоль), йодметана (3,75 г, 26,4 ммоль) и Ag₂CO₃ (982 мг, 3,56 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в темноте в течение 24 ч. После завершения смесь фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме при 30°C. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=5/1), с получением продукта (80 мг с выходом 17%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76-7,59 (m, 1H), 7,24 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

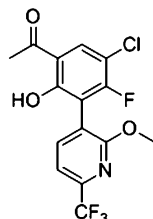
Стадия 3: (2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновая кислота (43-3)



К раствору 2-метокси-6-(трифторметил)пиридина (3,9 г, 22 ммоль) в ТГФ (80 мл) в атмосфере азота по каплям добавляют n-BuLi (11 мл, 26 ммоль) при -78°C и перемешивают при той же температуре в течение 30 мин. Затем добавляют B(OiPr)₃ и перемешивают в течение 5 ч, пока температура повышалась до

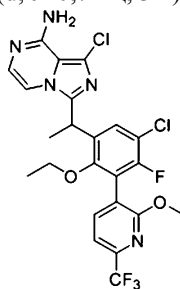
комнатной температуры. Затем добавляют 1N гидрохлорид и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме, с получением продукта (3,8 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяют непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-он (43-4)



Реакционную смесь 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этан-1-она (1 г, 3,18 ммоль), (2-метокси-6-(трифторметил)пиридина-3-ил)бороновой кислоты (1,4 г, 6,36 ммоль), Cs_2CO_3 (2,07 г, 6,36 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (125 мг, 0,16 ммоль) в 1,6-диоксане (30 мл) и воде (6 мл) в атмосфере азота перемешивают при 80°C в течение ночи. После завершения смесь упаривают в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Полученную смесь фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=20/1), с получением продукта (460 мг с выходом 40%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,34 (dd, $J=8,4$, 0,8 Гц, 1H), 8,05 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,73 (d, $J=0,7$ Гц, 3H). МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 364,0.



Соединение (43) получают аналогично способу получения соединения (40), описанному в примере 40, из 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-она. Получают желаемый продукт (320 мг), который затем разделяют с помощью хиральной ВЭЖХ, получая два соединения, соединение 43А (134 мг, первый и быстрый изомер) и соединение 43В (127 мг, второй и медленный изомер) в виде белого твердого вещества. Соединению 43А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А.

Соединение 43: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (dd, $J=27,8$, 7,5 Гц, 1H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,49 (dd, $J=22,0$, 8,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=15,9$, 5,1 Гц, 1H), 7,02 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,87 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,6$ Гц, 3H), 3,60-3,41 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 1,66 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,84 (dt, $J=28,2$, 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 544,1, 546,1.

Соединение 43А: 134 мг, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (dd, $J=27,9$, 7,5 Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=9,3$, 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=22,0$, 8,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=16,0$, 5,1 Гц, 1H), 7,02 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,87 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,6$ Гц, 3H), 3,61-3,42 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 1,66 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,84 (dt, $J=28,0$, 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 544,1, 546,1.

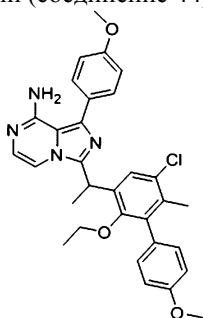
Соединение 43В: 127 мг, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, $J=27,9$, 7,5 Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=9,4$, 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=22,1$, 8,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=16,0$, 5,1 Гц, 1H), 7,02 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,87 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,6$ Гц, 3H), 3,63-3,40 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 1,67 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,85 (dt, $J=28,3$, 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 544,1, 546,1.

Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	0,3 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 90:10

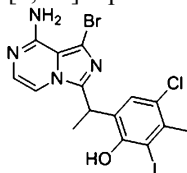
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °С
Раствор образца	39,2 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

Пример 44.

3-(1-(5-Хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)-1-(4-метоксифенил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 44)

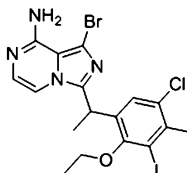


Стадия 1: 6-(1-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-4-хлор-2-йод-3-метилфенол (44-1)



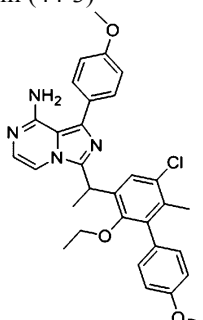
К смеси 1-бром-3-(1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (0,8 г, 1,5 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют BBr_3 (3,8 г, 15 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 30 мин. Смесь гасят водой (30 мл), экстрагируют дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$), с получением продукта (260 мг с выходом 34%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/e ($\text{M}+1$)⁺ 506,9, 508,9.

Стадия 2: 1-бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (44-2)



К смеси 6-(1-(8-амино-1-бромимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-4-хлор-2-йод-3-метилфенола (260 мг, 0,51 ммоль), диизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 200 мг, 1,0 ммоль) и EtOH (460 мг, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют PPh_3 (260 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=1/1), с получением продукта (160 мг с выходом 58%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/e ($\text{M}+1$)⁺ 534,9, 536,9.

Стадия 3: 3-(1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)-1-(4-метоксифенил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (44-3)



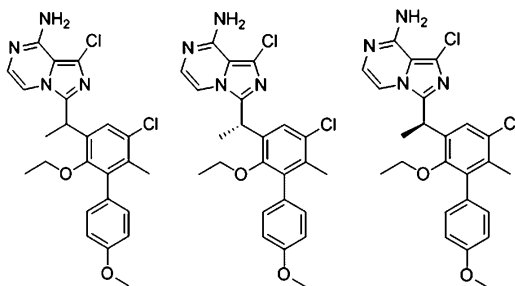
К смеси 1-бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин

(160 мг, 0,3 ммоль), (4-метоксифенил)бороновой кислоты (90 мг, 0,6 ммоль) и Cs_2CO_3 (290 мг, 0,9 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (10 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 мг, 0,03 ммоль). Смесь дегазируют и снова наполняют N_2 , затем перемешивают при 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждают и разбавляют водой (20 мл), экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$), с получением продукта (60 мг с выходом 36%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,05-7,00 (m, 3H), 6,03 (brs, 2H), 4,86 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,72 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,86 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 543,2.

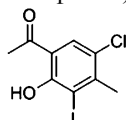
Пример 45.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)имидазо[1,5-a]пирозин-8-амин (соединение 45)



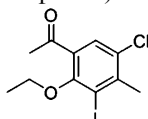
Соединение 45 Соединение 45А Соединение 45В

Стадия 1: 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (45-1)



К раствору 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она (10,0 г, 54,2 ммоль) в уксусной кислоте (150 мл) добавляют 1-йодпирролидин-2,5-дион (NIS, 15,8 г, 70,2 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 15 ч. Смесь концентрируют. Остаток разбавляют этилацетатом (200 мл), промывают насыщенным раствором Na_2SO_3 (100 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=20/1), с получением продукта (12,0 г с выходом 71%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 310,9.

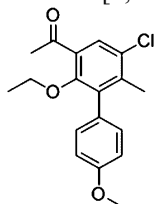
Стадия 2: 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-он (45-2)



К раствору 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этан-1-она (12,0 г, 38,6 ммоль) и йодэтана (18,0 г, 115 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляют K_2CO_3 (15,9 г, 115 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждают и разбавляют этилацетатом (200 мл), промывают водой (3×30 мл), солевым раствором (30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=20/1), с получением продукта (8,6 г с выходом 65%) в виде желтого масла.

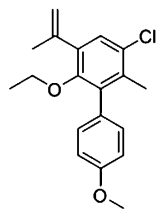
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 3,90 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,49 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 339,0.

Стадия 3: 1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этан-1-он (45-3)



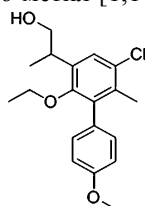
Соединение (45-3) получают аналогично способу получения соединения (38-3), описанному в примере 38. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 319,1.

Стадия 4: 3-хлор-6-этокси-4'-метокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,1'-бифенил (45-4)



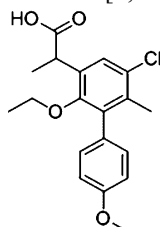
К смеси бром(метил)трифенилфосфана (3,4 г, 9,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляют *n*-BuLi (1,6 М в ТГФ, 4,7 мл, 7,5 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивают в течение 1 ч. Раствор 1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этан-1-она (1,5 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют по каплям к смеси. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют водой (50 мл), экстрагируют этилацетатом (3×30 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=20/1), с получением продукта (0,8 г с выходом 53%) в виде бесцветного масла. *Н ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,95 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,16-5,11 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,47 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,90 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадия 5: 2-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-1-ол (45-5)



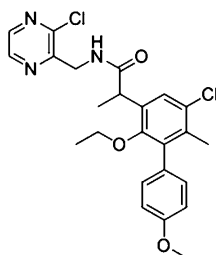
В колбу объемом 100 мл добавляют 3-хлор-6-этокси-4'-метокси-2-метил-5-(проп-1-эн-2-ил)-1,1'-бифенил (0,8 г, 2,5 ммоль) и NH_3 -ТГФ (1 М в ТГФ, 25 мл, 25 ммоль). Смесь перемешивают в течение 15 ч. Затем к смеси осторожно добавляют раствор NaOH (0,25 М, 10 мл), а затем H_2O_2 (30 мас.%, 10 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 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=10/1), с получением продукта (0,7 г с выходом 83%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 335,1.

Стадия 6: 2-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (45-6)



К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-1-ола (0,7 г, 2,1 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют тетраметилпиперидинилокси свободный радикал (ТЕМПО, 65 мг, 0,42 ммоль), а затем фосфатно-буферный раствор (pH 6,7, 20 мл). К смеси добавляют NaClO_2 (1,9 г, 21 ммоль) и раствор NaClO (6%, 26 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением продукта 800 мг (неочищенный) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 349,1.

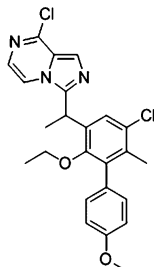
Стадия 7: 2-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (45-7)



К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (800 мг, 2,3 ммоль), (3-хлорпирозин-2-ил)метанамин-2 HCl соль (750 мг, 3,5 ммоль) и Et_3N (1,2 г, 11,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляют 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (EDCI, 880 мг,

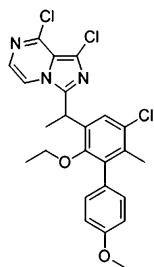
4,6 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (НОВТ, 620 мг, 4,6 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4 ч. Смесь разбавляют водой (50 мл), экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=5/1), с получением продукта (800 мг с выходом 73%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 474,1.

Стадия 8: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)имидазо[1,5-a]пиразин (45-8)



К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((3-хлорпирразин-2-ил)метил)пропанамида (800 мг, 1,7 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляют трифторметан-сульфоновый ангидрид (2,4 г, 8,5 ммоль). Затем к смеси по каплям добавляют пиридин (1,4 г, 17,7 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин. Смесь разбавляют водой (30 мл), экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью CH₂Cl₂/MeOH=30/1), с получением продукта (500 мг с выходом 64%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 456,1, 458,1.

Стадия 9: 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)имидазо[1,5-a]пиразин (45-9)



К смеси 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)имидазо[1,5-a]пиразин (500 мг, 1,1 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют 1-хлорпирролидин-2,5-дион (NCS, 190 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают и разбавляют этилацетатом (80 мл), промывают водой (3×20 мл), солевым раствором (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, с получением продукта 500 мг (неочищенный) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 490,0, 492,1.

Стадия 10: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-амин (45-10).

В герметичную пробирку добавляют 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4'-метокси-6-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил)имидазо[1,5-a]пиразин (500 мг, 1,0 ммоль) и NH₃ в пропан-2-оле (20 мас.%, 15 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 15 ч, охлаждают и фильтруют. Осадок на фильтре растирают с MeOH (10 мл) и фильтруют, получая 200 мг продукта, который разделяют хиральной препаративной ВЭЖХ, получая два соединения, соединение 45А (37 мг с выходом 7%, первый и быстрый изомер) и соединение 45В (35 мг с выходом 7%, второй и медленный изомер) в виде серого твердого вещества. Ожидали, что соединение 45А будет в (S)-конфигурации.

Соединение 45: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,31 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,25-7,11 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 4,81 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,64 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,82 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 471,1.

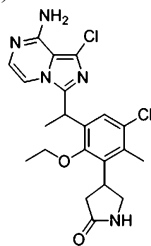
Соединение 45А: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,31 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,25-7,11 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 4,81 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,64 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,82 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 471,1.

Соединение 45В: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,31 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,24-7,12 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 4,81 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,64 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,82 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 471,1.

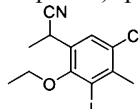
Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см
Вводимый объем	0,5 мл
Подвижная фаза	Гексан:IPA = 90:10
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	18,3 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

Пример 46.

4-(3-(1-(8-Амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)пирролидин-2-он (соединение 46)



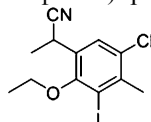
Стадия 1: 2-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)пропаннитрил (46-1)



К раствору 1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-этокси-3-йод-2-метилбензола (4,1 г, 11,4 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляют NaCN (1,5 г, 30,6 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Смесь охлаждают и разбавляют водой (80 мл), экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=10/1), с получением продукта (3,0 г с выходом 75%) в виде желтого масла.

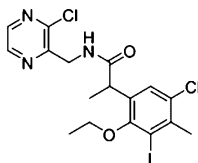
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1H), 4,19 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,51 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 2: 2-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)пропановая кислота (46-2)



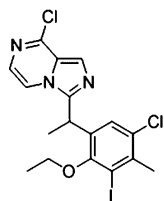
К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)пропаннитрила (3,0 г, 8,6 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляют конц. HCl (10 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 6 ч. Смесь концентрируют, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=10/1), с получением продукта (3,0 г с выходом 75%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/e [M-1]⁻ 366,9.

Стадия 3: 2-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)-N-((3-хлорпиразин-2-ил)метил)пропанамид (46-3)



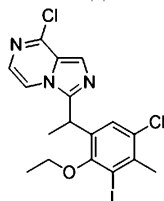
Соединение (46-3) получают аналогично способу получения соединения (11-7), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 494,0.

Стадия 4: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин (46-4)



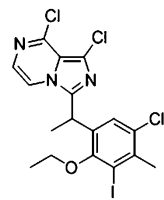
Соединение (46-4) получают аналогично способу получения соединения (11-8), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 475,9.

Стадия 5. 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин (46-5)



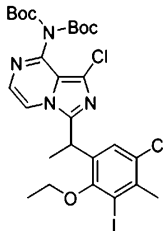
Соединение (46-5) получают аналогично способу получения соединения (11-9), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 509,9.

Стадия 6: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (46-6)



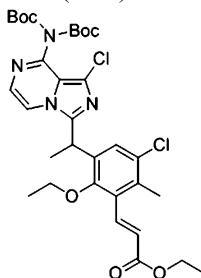
Соединение (46-6) получают аналогично способу получения соединения (11-10), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 491,0.

Стадия 7: ди-трет-бутил (1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-ил)иминодиформиат (46-7)



К смеси 1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амина (1,5 г, 3,0 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (2,0 г, 9,1 ммоль) и Et₃N (910 мг, 9,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют диметиламинопиридин (DMAP, 40 мг, 0,3 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 дней при комнатной температуре. Смесь разбавляют водой (50 мл), экстрагируют EtOAc (3×30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=10/1), с получением продукта (1,2 г с выходом 57%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 691,1.

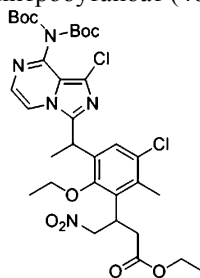
Стадия 8: этил 3-(3-(1-(8-((ди-трет-буксикарбонил)амино)-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)акрилат (46-8)



К смеси ди-трет-бутил (1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-ил)иминодиформиата (1,2 г, 1,7 ммоль), этилакрилата (3,4 г, 34 ммоль), Et₃N (860 мг, 8,5 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют Pd(OAc)₂ (40 мг, 0,18 ммоль) и три-о-толилфосфан (110 мг, 0,36 ммоль). Смесь защищают азотом и кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью

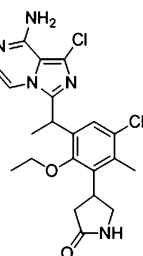
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/1$), с получением продукта (160 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 663,2.

Стадия 9: этил 3-(3-(1-(8-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-4-нитробутаноат (46-9)



К раствору этил 3-(3-(1-(8-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)акрилата (160 мг, 0,24 ммоль) в нитрометане (10 мл) добавляют 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 50 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрируют, с получением продукта (200 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 724,2.

Стадия 10: 4-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)пирролидин-2-он (46-10)



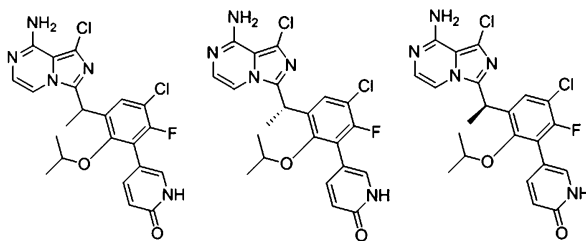
К смеси этил 3-(3-(1-(8-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-4-нитробутаноата (200 мг, 0,28 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляют порошок Zn (180 мг, 2,8 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. Смесь фильтруют и концентрируют. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением 16 мг (12%) 4-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)пирролидин-2-он в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,17 (s, 0,5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,12 (d, J=5,2 Гц, 0, 5H), 6,91 (t, J=4,9 Гц, 1H), 5,80 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 3,94-3,78 (m, 2H), 3,75 (t, J=9,9 Гц, 1H), 3,61-3,55 (m, 0,5H), 3,46-3,39 (m, 0,5H), 2,75-2,68 (m, 1,5H), 2,56-2,49 (m, 0,5H), 2,30 (s, 3H), 1,83-1,81 (m, 3H), 1,55-1,51 (m, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 448,1.

Инструмент: CXTH	
Колонка: Gemini-NX C18	
Размер колонки: 21,1 см I.D. × 150 см L, 5 мкм	
Скорость потока: 20 мл/мин	
Длина волны: 214нм	
Подвижная фаза: Раствор А: вода (0,1 % ТФУ)	
Раствор В: CH_3CN	
Таблица времени	
Время (мин)	Раствор В %
0,0	20
11,0	35
11,2	90
15,0	90
15,2	20
17,5	20

Пример 47.

5-(3-(1-(8-Амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиридин-2(1H)-он (соединение 47)

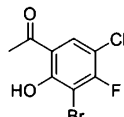


Соединение 47

Соединение 47А

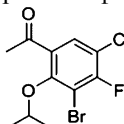
Соединение 47В

Стадия 1: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (47-1)



К раствору 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (38,0 г, 201 ммоль) в АсОН (500 мл) добавляют 1-бромпиirroлидин-2,5-дион (NBS, 53,8 г, 302 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 дней. Смесь концентрируют. Остаток разбавляют EtOAc (500 мл), промывают водой (3×200 мл), соевым раствором (200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=50/1), получая 16,0 г (неочищенного) 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 266,9, 268,9.

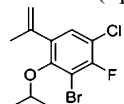
Стадия 2: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-он (47-2)



К раствору 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (16,0 г, 60 ммоль) и 2-йодпропана (20,4 г, 120 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляют NaHCO₃ (10,0 г, 120 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 15 ч. Смесь разбавляют водой (100 мл), экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой (3×100 мл), соевым раствором (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=30/1), получая (6,0 г с выходом 32%) 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-он в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,2 Гц, 6H).

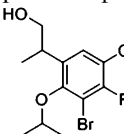
Стадия 3: 3-бром-1-хлор-2-фтор-4-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)бензол (47-3)



Соединение (47-3) получают аналогично способу получения соединения (11-4), описанному в примере 11.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,18 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 3H), 1,29-1,25 (m, 6H).

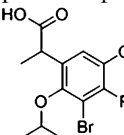
Стадия 4: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ол (47-4)



Соединение (47-4) получают аналогично способу получения соединения (11-5), описанному в примере 11.

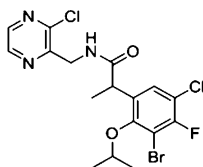
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,29 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,23 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 5: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановая кислота (47-5)



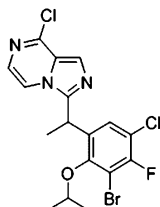
Соединение (47-5) получают аналогично способу получения соединения (11-6), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 338,9, 340,9.

Стадия 6: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-((3-хлорпиазин-2-ил)метил)пропанамид (47-6)



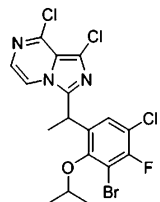
Соединение (47-6) получают аналогично способу получения соединения (11-7), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 463,9, 466,0.

Стадия 7: 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиазин (47-7)



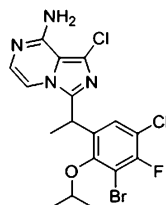
Соединение (47-7) получают аналогично способу получения соединения (11-8), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 445,9, 447,9.

Стадия 8: 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1,8-дихлоримидазо[1,5-а]пиазин (47-8)



Соединение (47-8) получают аналогично способу получения соединения (11-9), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 479,9, 481,9.

Стадия 9: 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-8-амин (47-9)



Соединение (47-9) получают аналогично способу получения соединения (11-10), описанному в примере 11. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 461,0, 463,0.

Стадия 10: 5-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиридин-2(1H)-он (47-10)

К смеси 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-8-амин (250 мг, 0,54 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ола (140 мг, 0,63 ммоль) и Na₂CO₃ (120 мг, 1,1 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,026 ммоль). Смесь дегазируют и снова наполняют N₂, перемешивают при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждают и разбавляют водой (20 мл), экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью дихлорметан/MeOH=10/1), получая 60 мг желаемого продукта, который разделяют с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ, получая два соединения, соединение 47А (15 мг с выходом 5%, первый и быстрый изомер) и соединение 47В (22 мг с выходом 8%, второй и медленный изомер) в виде белого твердого вещества. Ожидают, что соединение 47А будет иметь (S)-конфигурацию.

Соединение 47: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,70 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,79 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 1,84 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,23-1,20 (m, 6H).

Соединение 47А: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 7,60-7,32 (m, 4H), 7,03 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,44 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,87 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,02-3,83 (m, 1H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,94 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 476,1.

Соединение 47В: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 7,62-7,32 (m, 4H), 7,03 (d, J=5,0 Гц,

1H), 6,73 (s, 2H), 6,44 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,87 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,94 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 476,1.

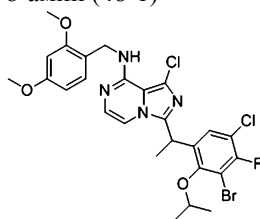
Колонка	CHIRALPAK IC
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	3,0 мл
Подвижная фаза	100 % MeOH
Скорость потока	18 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	6 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

Пример 48.

4-(3-(1-(8-Амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пирролидин-2-он (соединение 48)

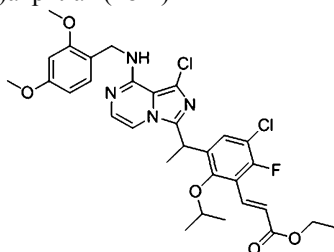
Соединение 48	Соединение 48A	Соединение 48B	Соединение 48C	Соединение 48D

Стадия 1: 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)имидазо[1,5-а]пиазин-8-амин (48-1)



Соединение (47-8) (500 мг, 1,0 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамин (200 мг, 1,2 ммоль) и Na₂CO₃ (130 мг, 1,2 ммоль) растворяют в i-PrOH (5 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=2/1), с получением 550 мг (с выходом 89%) 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)имидазо[1,5-а]пиазин-8-амин в виде желтого твердого вещества.

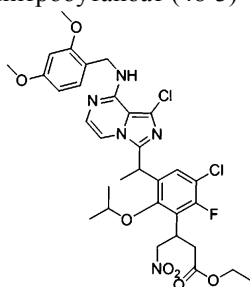
Стадия 2: этил 3-(3-хлор-5-(1-(1-хлор-8-((2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)этил)-2-фтор-6-изопропоксифенил)акрилат (48-2)



К раствору 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)имидазо[1,5-а]пиазин-8-амин (550 мг, 0,9 ммоль) и этилакрилата (1,8 г, 18,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляют Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль), три-о-толилфосфан (55 мг, 0,18 ммоль) и NaHCO₃ (230 мг, 2,7 ммоль). Смесь защищают азотом и перемешивают при 110°C в течение 2 дней. Смесь охлаждают и разбавляют водой (50 мл), экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/EtOAc=2/1), получая 150 мг (с выходом 26%) этил 3-(3-хлор-5-(1-(1-хлор-8-((2,4-

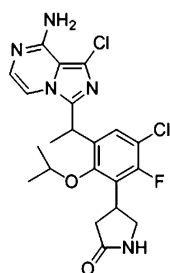
диметоксибензил)амино)имидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-2-фтор-6-изопропоксифенил)акрилата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 631,1, 633,1.

Стадия 3: этил 3-(3-хлор-5-(1-(1-хлор-8-((2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-2-фтор-6-изопропоксифенил)-4-нитробутаноат (48-3)



Соединение (48-3) получают аналогично способу получения соединения (46-9), описанному в примере 46. МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 692,2, 694,2.

Стадия 4: 4-(3-(1-(8-амино-1-хлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пирролидин-2-он (48-4)



Соединение (48-4) получают аналогично способу получения соединения (46-10), описанному в примере 46, которое разделяют хиральной препаративной ВЭЖХ с получением четырех соединений, соединения 48А (первый изомер), 48В (второй изомер), 48С (третий изомер) и 48D (четвертый изомер) в виде белого твердого вещества. Соединению 48А и соединению 48В присваивают (S)-конфигурацию, аналогично соединению 40А.

Соединение 48: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 4,63 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,73-3,55 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,66-2,47 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 3H), 1,46-1,43 (m, 3H), 1,42-1,39 (m, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 466,1, 468,0.

Соединение 48А: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (s, 1H), 7,37 (dd, J=12,5, 6,8 Гц, 2H), 7,01 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,78 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,05 (dt, J=13,0, 6,3 Гц, 2H), 3,62 (t, J=9,5 Гц, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,21 (dd, J=17,0, 8,8 Гц, 1H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,30 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,24 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (M+H)⁺=465,7.

Соединение 48В: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,37 (dd, J=11,1, 6,8 Гц, 2H), 7,01 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,78 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,24-3,93 (m, 2H), 3,53 (t, J=9,3 Гц, 1H), 3,19 (t, J=8,3 Гц, 1H), 2,57 (dd, J=16,9, 11,0 Гц, 1H), 2,33 (dd, J=17,0, 8,4 Гц, 1H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (d, J=5,9 Гц, 3H), 1,24 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (M+H)⁺=465,7.

Соединение 48С: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (s, 1H), 7,37 (dd, J=12,5, 6,8 Гц, 2H), 7,01 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,78 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,05 (dt, J=13,0, 6,5 Гц, 2H), 3,62 (t, J=9,4 Гц, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,61-2,41 (m, 1H), 2,21 (dd, J=16,7, 8,3 Гц, 1H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,30 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,24 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (M+H)⁺=465,7.

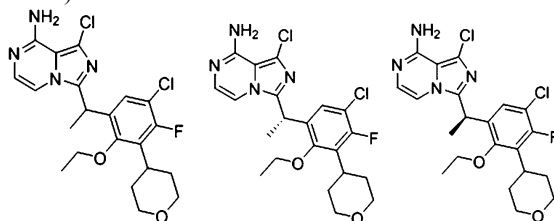
Соединение 48D: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (s, 1H), 7,37 (dd, J=11,3, 6,8 Гц, 2H), 7,01 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,78 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,29-3,93 (m, 2H), 3,53 (t, J=9,5 Гц, 1H), 3,19 (t, J=8,2 Гц, 1H), 2,57 (dd, J=17,7, 11,4 Гц, 1H), 2,33 (dd, J=17,3, 8,4 Гц, 1H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (M+H)⁺=465,7.

Колонка	CHIRALPAK IC
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	3,0 мл

Подвижная фаза	100 % MeOH
Скорость потока	18 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	6 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ-Prep-Gilson-HPLC

Пример 49.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (соединение 49)

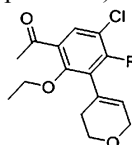


Соединение 49

Соединение 49А

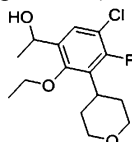
Соединение 49В

Стадия 1: 1-(5-хлор-3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-этокси-4-фторфенил)этан-1-он (49-1)



Раствор 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этан-1-она (10 г, 29,24 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран)-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (9,2 г, 43,86 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,3 г, 1,75 ммоль) и Na₂CO₃ (7,75 г, 73,1 ммоль) в диоксане (250 мл) и H₂O (50 мл) перемешивают при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтруют через целит и экстрагируют этилацетатом (100 мл×2). Объединенный органический слой промывают солевым раствором (150 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (6,6 г с выходом 76%). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 299,1.

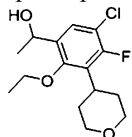
Стадия 2: 1-(5-хлор-3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-этокси-4-фторфенил)этан-1-ол (49-2)



Суспензию 1-(5-хлор-3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-этокси-4-фторфенил)этан-1-она (5 г, 16,78 ммоль) и PtO₂ (190 мг, 0,84 ммоль) в этилацетате (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи при давлении H₂ (4 атм). Реакционную смесь фильтруют через целит. Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=5:1) с получением желаемого соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (3,7 г с выходом 74%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,13 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,10, 4,08 (dd, J=11,2 Гц, J=4,0 Гц, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 6H). МС (ИЭР) m/e [M+1-H₂O]⁺ 285,1, 287,1.

Стадия 3: 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)этан-1-он (49-3)

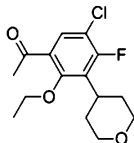


К раствору 1-(5-хлор-3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-этокси-4-фторфенил)этан-1-ола (100 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют реактив Десса-Мартина (210 мг, 0,495 ммоль) при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (60 мг с выходом 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,11 (dd, J=11,2 Гц, J=4,0 Гц, 2H), 3,83 (q, J=7,2

Гц, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H), 1,44 (t, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 301,1, 299,1.

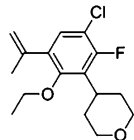
Стадия 4: 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)пропан-2-ол (49-4)



К раствору 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)этан-1-она (100 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют CH₃MgBr (0,5 мл, 0,499 ммоль, 1 М в ТГФ) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют NH₄Cl (водный 20 мл), водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический слой промывают соевым раствором (50 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=5:1) с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (84 мг с выходом 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,11 (dd, J=11,6 Гц, 4,4 Гц, 2H), 3,93 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,33-2,29 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 8H), 1,51 (t, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 299,1.

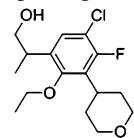
Стадия 5: 4-(3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран (49-5)



К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)пропан-2-ола (800 мг, 2,72 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют ТФУ (5 мл, 6,73 ммоль) при комнатной температуре, реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в CH₂Cl₂ (50 мл), добавляют NaHCO₃ (водный 20 мл), водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (50 мл×2). Объединенный органический слой промывают соевым раствором (50 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением желаемого соединения в виде масла желтого света (650 мг с выходом 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,16-5,15 (m, 1H), 5,08-5,08 (m, 1H), 4,09 (dd, J=11,6 Гц, 4,0 Гц, 2H), 3,81 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 299,1.

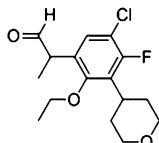
Стадия 6: 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)пропан-1-ол (49-6)



BH₃ (20,2 мл, 1М в ТГФ) добавляют к 4-(3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пирану (600 мг, 2,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, и добавляют NaOH (2 М водный, 5 мл), добавляют H₂O₂ (5 мл) и добавляют NaHSO₃ (водный, 20 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический слой промывают соевым раствором (50 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=5:1) с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (440 мг с выходом 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,34-3,21 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,47 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,22 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 317,1.

Стадия 7: 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)пропанал (49-7)

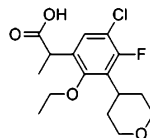


К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)пропан-1-ола (200 мг, 0,63 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляют реактив Десса-Мартин (401 мг, 0,946 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный

эфир: этилацетат=10:1) с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (120 мг с выходом 61%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,63 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,0$, 1H), 4,10 (dd, $J=11,4$, 4,1 Гц, 2H), 3,91 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,44-2,20 (m, 2H), 1,59 (dd, $J=14,1$, 12,3 Гц, 3H), 1,50-1,35 (m, 6H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 315,1.

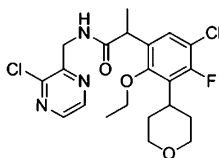
Стадия 8. 2-(5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)пропановая кислота (49-8).



К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)пропаналя (180 мг, 0,57 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляют KMnO_4 (181 мг, 1,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Na_2CO_3 (водный 20 мл) добавляют для доведения значения pH до 9, смесь фильтровали через целит и экстрагировали MeOt-Bu (50 мл). pH водного слоя доводили до значения от 3 до 5 с помощью 1N HCl, затем экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 2) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали с получением желаемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (155 мг с выходом 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,44 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,96-3,91 (m, 3H), 3,87-3,73 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 6H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 331,1.

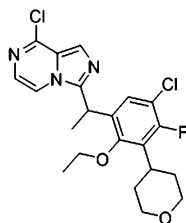
Стадия 9: 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (49-9)



Раствор 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)пропановой кислоты (180 мг, 0,57 ммоль), (3-хлорпирозин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (95 мг, 0,44 ммоль), EDCI (161 мг, 0,54 ммоль), HOBT (73 мг, 0,54 ммоль) и DIPEA (285 мкл, 1,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляют NH_4Cl (водный, 50 мл). Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенный органический слой промывают NaHCO_3 (водный, 50 мл), соевым раствором (50 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 : MeOH =100:1) с получением желаемого соединения в виде желтой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,64 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,14-3,99 (m, 3H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 8H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 456,1.

Стадия 10: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)этил)-имидазо[1,5-а]пирозин (49-10)

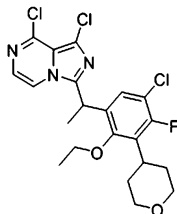


К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (850 мг, 1,86 ммоль) и пиридина (1,02 г, 13,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляют TiF_2O (2,62 г, 9,32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют H_2O (50 мл) и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой промывают соевым раствором (50 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 : MeOH =100:1) с получением желаемого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (650 мг, 80%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,78 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,17-4,02 (m, 2H), 3,90 (tt, $J=16,1$, 8,0 Гц, 2H), 3,51 (t, $J=11,8$ Гц, 2H), 3,24 (t, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,27 (ddt, $J=18,9$, 9,4, 8,0 Гц, 2H), 1,89 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,63-1,46 (m, 5H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 437,2.

Стадия 11: 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)этил)-

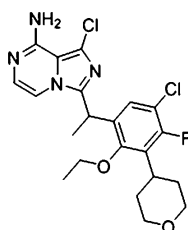
имидазо[1,5-а]пирозин (49-11)



К раствору 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозина (300 мг, 0,68 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют 1-хлорпирролидин-2,5-дион (NCS, 137 мг, 1,03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 1 ч. Добавляют H₂O (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл×2). Органический слой промывают водой (50 мл×2), соевым раствором (50 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH=100:1), получая требуемое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (180 мг с выходом 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,68 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,91 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,51 (t, J=11,7 Гц, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,42-2,13 (m, 2H), 1,85 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,64-1,45 (m, 5H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 472,1.

Стадия 12: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (49-12)



Раствор 1,8-дихлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)этил)-имидазо[1,5-а]пирозина (180 мг, 0,38 ммоль) в растворе NH₃/i-PrOH (5 мл) перемешивают при 90°C в течение ночи в герметичной пробирке. Раствор упаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH=50:1) с получением соединения в виде неочищенного твердого вещества желтого цвета, твердое вещество получают препаративной ВЭЖХ с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (95 мг с выходом 55%). Затем соединение разделяют с помощью хиральной колонки, получая два соединения: соединение 49А (22 мг, первый и быстрый изомер) и соединение 49В (28 мг, второй и медленный изомер). Соединению 49А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А.

Соединение 49: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,78 (brs, 2H), 4,79 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,01-3,80 (m, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,19 (t, J=12,0 Гц, 1H), 2,16-1,87 (m, 2H), 1,71-1,45 (m, 5H), 1,39 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 453,1.

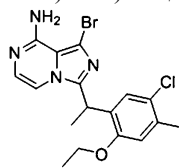
Соединение 49А: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,78 (brs, 2H), 4,79 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,01-3,80 (m, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,19 (t, J=12,0 Гц, 1H), 2,16-1,87 (m, 2H), 1,71-1,45 (m, 5H), 1,39 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 453,1.

Соединение 49В: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,78 (brs, 2H), 4,79 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,01-3,80 (m, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,19 (t, J=12,0 Гц, 1H), 2,16-1,87 (m, 2H), 1,71-1,45 (m, 5H), 1,39 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 453,1.

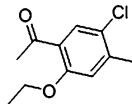
Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	1,2 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 90:10
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	14,4 мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ- Prep-Gilson-HPLC

Пример 50.

1-Бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 50)



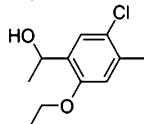
Стадия 1: 1-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этан-1-он (50-1)



К раствору 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она (5,0 г, 27,08 ммоль) и иодэтана (8,45 г, 54,17 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляют K_2CO_3 (5,60 г, 40,62 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение ночи. Добавляют H_2O (100 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл×2). Органический слой промывают водой (50 мл×3), соевым раствором (50 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=20:1) с получением желаемого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,4 г с выходом 77%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,11 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,48 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 213,1.

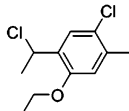
Стадия 2: 1-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этан-1-ол (50-2)



К раствору 1-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этан-1-она (5,50 г, 25,94 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляют $NaBH_4$ (2,96 г, 77,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=5:1) с получением желаемого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,6 г с выходом 100%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,03 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,05 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,52 (brs, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,55-1,36 (m, 6H).

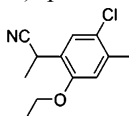
Стадия 3: 1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-этокси-2-метилбензол (50-3)



К раствору 1-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этан-1-ола (5,60 г, 26,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляют $SOCl_2$ (3,70 мл, 52,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают досуха. К остатку добавляют $NaHCO_3$ (водный 100 мл) и CH_2Cl_2 (100 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, получая желаемое соединение в виде желтого масла (5,3 г с выходом 87%).

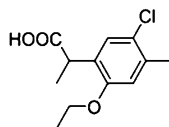
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,51 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,04 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,78 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,43 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадия 4: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)пропаннитрил (50-4)



К раствору 1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-этокси-2-метилбензола (5,30 г, 22,84 ммоль) и KI (2,27 г, 13,70 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляют NaCN (1,75 г, 36,55 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение ночи. Добавляют H_2O (150 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл×2). Органический слой промывают водой (50 мл×3), соевым раствором (50 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=20:1) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2,6 г с выходом 51%). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 224,1.

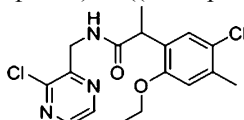
Стадия 5: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)пропановая кислота (50-5)



К раствору 2-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)пропаннитрила (200 мг, 0,90 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляют NaOH (180 мг, 4,48 ммоль) в H₂O (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 дней. Растворитель выпаривают. Добавляют HCl (2 М водн.) для доведения pH до значения от 3 до 5. Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл×2). Объединенный органический слой сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме, с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (140 мг с выходом 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,15 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,81 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 6H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 243,1.

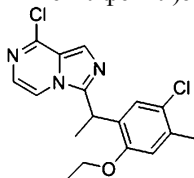
Стадия 6: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)-N-((3-хлорпипразин-2-ил)метил)пропанамид (50-6)



Соединение (50-6) получают аналогично способу получения соединения (7-8), описанному в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,49 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,08-3,88 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,34-1,25 (m, 6H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 368,1.

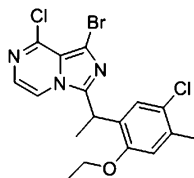
Стадия 7: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-a]пипразин (50-7)



Соединение (50-7) получают аналогично способу получения соединения (7-9), описанному в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06 (dd, J=5,0, 0,7 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,92 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,05-3,85 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,16 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 350,1.

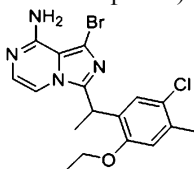
Стадия 8: 1-бром-8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-a]пипразин (50-8)



Соединение (50-8) получают аналогично способу получения соединения (7-10), описанному в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,88 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,12 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 428,0.

Стадия 9: 1-бром-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил)имидазо[1,5-a]пипразин-8-амин (50-9)

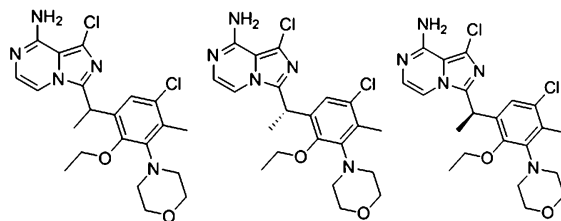


Соединение (50-9) получают аналогично способу получения соединения (7-11), описанному в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,29 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,99-6,65 (m, 3H), 6,71 (brs, 2H), 4,75 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,21 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 428,0.

Пример 51.

1-Хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-морфолинофенил)этил)имидазо[1,5-a]пипразин-8-амин (соединение 51)

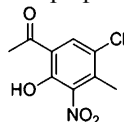


Соединение 51

Соединение 51А

Соединение 51В

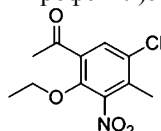
Стадия 1: 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метил-3-нитрофенил)этан-1-он (51-1)



К раствору 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она (1 г, 5,42 ммоль) в H_2SO_4 (5 мл) добавляют NaNO_2 (690 мг, 8,12 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливают на лед, полученный водный слой экстрагируют этилацетатом (250 мл $\times$ 2). Органический слой промывают солевым раствором (100 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением желаемого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (770 мг с выходом 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). МС (ИЭР) m/e $(\text{M}+1)^+$ 230,0.

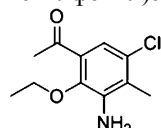
Стадия 2: 1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-нитрофенил)этан-1-он (51-2)



К раствору 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метил-3-нитрофенил)этан-1-она (450 мг, 1,96 ммоль) и йодэтана (613 мг, 3,93 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляют K_2CO_3 (676 мг, 4,90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение ночи. Добавляют H_2O (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Органический слой промывают водой (100 мл $\times$ 3), солевым раствором (50 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (384 мг с выходом 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,73 (s, 1H), 4,02 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $(\text{M}+1)^+$ 258,0.

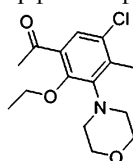
Стадия 3: 1-(3-амино-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этан-1-он (51-3)



К раствору 1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-нитрофенил)этан-1-она (360 мг, 1,40 ммоль) и NH_4Cl (600 мг, 11,2 ммоль) в $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1: 1, 50 мл/50 мл) добавляют порошок цинка (364 мг, 5,60 ммоль) при 65°C . Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит, смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Органический слой промывают солевым раствором (100 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 5:1 до 3:1) с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (206 мг с выходом 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 3,90 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,41 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $(\text{M}+1)^+$ 228,0.

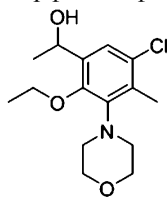
Стадия 4: 1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-морфолинофенил)этан-1-он (51-4)



К раствору 1-(3-амино-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этан-1-она (4,8 г, 21,14 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (24,5 г, 105,73 ммоль) в ДМА (100 мл) добавляют K_2CO_3 (6,08 г, 44,06 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение ночи. Добавляют H_2O (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Органический слой промывают водой (100 мл $\times$ 3),

солевым раствором (50 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (2,5 г с выходом 76%). МС (ИЭР) m/e $(M+1)^+$ 298,1.

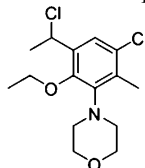
Стадия 5: 1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-морфолинофенил)этан-1-ол (51-5)



Соединение (51-5) получают аналогично способу получения соединения (2-2), описанному в примере 2, с выходом 94,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,23 (s, 1H), 5,10 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,99-3,67 (m, 6H), 3,28-2,78 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,51-1,38 (m, 6H). МС (ИЭР) m/e $(M+1)^+$ 300,1.

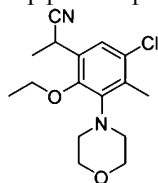
Стадия 6: 4-(3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил)морфолин (51-6)



Соединение (51-6) получают аналогично способу получения соединения (2-3), описанному в примере 2.

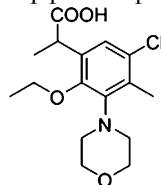
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 5,44 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,01-3,69 (m, 6H), 3,33-2,93 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,49 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[M+1-\text{Cl}+\text{OH}]^+$ 300,1.

Стадия 7: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-морфолинофенил)пропаннитрил (51-7)



Соединение (51-7) получают аналогично способу получения соединения (2-4), описанному в примере 2. МС (ИЭР) m/e $(M+1)^+$ 309,1.

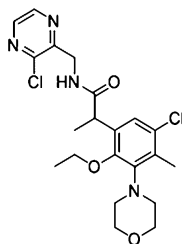
Стадия 8: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-морфолинофенил)пропановая кислота (51-8)



Соединение (51-8) получают аналогично способу получения соединения (2-5), описанному в примере 2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,13 (s, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 5H), 3,14-3,12 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,51-1,40 (m, 6H). МС (ИЭР) m/e $(M+1)^+$ 328,1.

Стадия 9: 2-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-морфолинофенил)-N-((3-хлорпирозин-2-ил)метил)пропанамид (51-9)

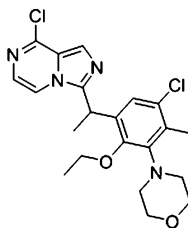


Соединение (51-9) получают аналогично способу получения соединения (1-6), описанному в примере 2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,63 (t, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,07-3,90 (m, 2H), 3,87-3,74 (m, 5H), 3,30-2,94 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,61-1,43 (m, 6H). МС (ИЭР) m/e $(M+1)^+$ 453,1.

Стадия 10: 4-(3-хлор-5-(1-(8-хлоримидазо[1,5-a]пирозин-3-ил)этил)-6-этокси-2-

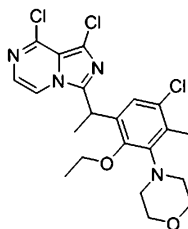
метилфенил)морфолин (51-10)



Соединение (51-10) получают аналогично способу получения соединения (2-7), описанному в примере 2.

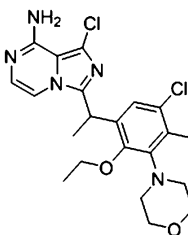
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,74 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 5H), 3,23-2,77 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,89 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,55 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 435,1.

Стадия 11: 4-(3-хлор-5-(1-(1,8-дихлоримидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-6-этокси-2-метилфенил)морфолин (51-11)



Соединение (51-11) получают аналогично способу получения соединения (2-8), описанному в примере 2. МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 469,1.

Стадия 12: 1-хлор-3-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-морфолинофенил)этил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (51-12)



Соединение (51-12) получают аналогично способу получения соединения (2-9), описанному в примере 2. И затем соединение разделяют с помощью хиральной колонки, получая два соединения, соединение 51А (первый и быстрый изомер) и соединение 51В (второй и медленный изомер). Соединению 51А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А.

Соединение 51: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,26 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,72 (brs, 2H), 4,74 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,82-3,61 (m, 6H), 3,21-2,77 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,62 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,40 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 450,1, 452,1.

Соединение 51А: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,26 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,72 (brs, 2H), 4,74 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,82-3,61 (m, 6H), 3,21-2,77 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,62 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,40 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 450,1, 452,1.

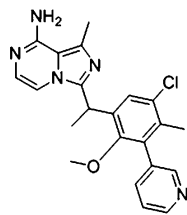
Соединение 51В: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,26 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,72 (brs, 2H), 4,74 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,82-3,61 (m, 6H), 3,21-2,77 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,62 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,40 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 450,1, 452,1.

Условия хирального разделения

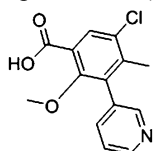
Колонка	CHIRALART Cellulose-SB
Размер колонки	2 см × 25 см
Вводимый объем	0,8 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 85:15
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35 °C
Раствор образца	9,4мг/мл в подвижной фазе
Устройство для препаративной ВЭЖХ	BJ- Prep-Gilson-HPLC

Пример 52.

3-(1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 52)

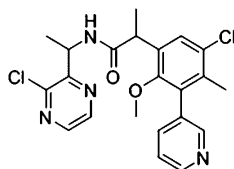


Стадия 1: 5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)бензойная кислота (52-1)



Соединение (52-1) получают аналогично способу получения соединения (2-5), описанному в примере 2, с выходом 63%. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 278,1.

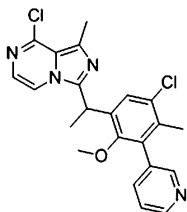
Стадия 2: 2-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)-N-(1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил)пропанамид (52-2)



Соединение (52-2) получают аналогично способу получения соединения (2-6), описанному в примере 2, с выходом 74%.

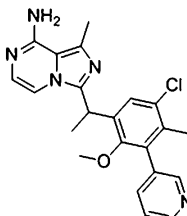
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,81 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44-8,22 (m, 2H), 8,04 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,56-7,39 (m, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 1H), 3,26 (d, J=8,4 Гц, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,56 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 445,1.

Стадия 3: 8-хлор-3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин (52-3)



Соединение (52-3) получают аналогично способу получения соединения (2-7), описанному в примере 2, с выходом 76%. МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 427,1.

Стадия 4: 3-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (52-4)

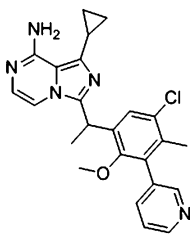


Соединение (52-4) получают аналогично способу получения соединения (2-9), описанному в примере 2, с выходом 14%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (dd, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,49 (d, J=33,1 Гц, 1H), 7,84-7,66 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,56 (brs, 2H), 4,75 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,66 (d, J=7,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 408,1.

Пример 53.

3-(1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-циклопропилимидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (соединение 53)

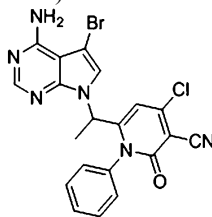


Желаемое соединение получают аналогично способу получения соединения 52, описанному в примере 52.

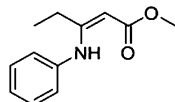
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, $J=33,4$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=34,8$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (d, $J=3,9$ Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 4,73 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (brs, 1H), 1,64 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,02-0,71 (m, 4H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$)⁺ 434,1.

Пример 54.

6-(1-(4-Амино-5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-4-хлор-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (соединение 54)



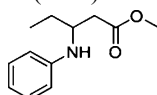
Стадия 1: метил 3-(фениламино)пент-2-еноат (54-1)



К раствору анилина (9,31 г, 100 ммоль) и метил-3-оксопентаноата (13,01 г, 100 ммоль) в гексане (30 мл) добавляют TsOH (172 мг, 1 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. После завершения смесь охлаждают и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=50/1), получая метил 3-(фениламино)пент-2-еноат (11,0 г, выход 53%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,33 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,04 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

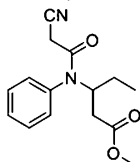
Стадия 2: метил 3-(фениламино)пентаноат (54-2)



К раствору метил 3-(фениламино)пент-2-еноата (10,0 г, 48,7 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%, 1,0 г). Смесь перемешивают в атмосфере H_2 (4 атм) в течение 48 ч. После завершения смесь фильтруют и концентрируют, получая метил 3-(фениламино)пентаноат (8,6 г, неочищенный) в виде желтого масла.

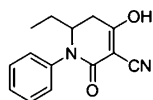
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,14 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 1H), 6,67-6,61 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,62-2,46 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 0,98 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [$M+1$]⁺ 207,7.

Стадия 3: метил 3-(2-циано-N-фенилацетамидо)пентаноат (54-3)



К раствору метил 3-(фениламино)пентаноата (3,0 г, 14,5 ммоль) и Et_3N (14,7 г, 145 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляют по каплям раствор 2-цианоацетилхлорида (9,0 г, 87 ммоль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. После завершения смесь разбавляют EtOAc (500 мл), промывают раствором NaHCO_3 (200 мл), соевым раствором (200 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=5/1), получая метил 3-(2-циано-N-фенилацетамидо)пентаноат (3,0 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/e [$M+1$]⁺ 274,6.

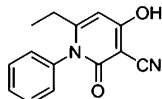
Стадия 4: 6-этил-4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (54-4)



К раствору метил 3-(2-циано-N-фенилацетида)пентаноата (3,0 г, 10,9 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляют раствор EtONa в EtOH (20%, 18,5 г, 54,5 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 3 ч. После завершения смесь концентрируют, остаток разбавляют водой (50 мл), подкисляют HCl (6 М) до значения pH равному 2. Смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, получая 6-этил-4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (2,2 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,09 (dd, J=17,7, 6,8 Гц, 1H), 2,66-2,61 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 0,84 (t, J=7,5 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 242,7.

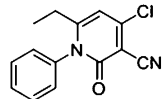
Стадия 5: 6-этил-4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (54-5)



К смеси 6-этил-4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила (2,5 г, 10,3 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляют 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ, 4,7 г, 20,7 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После завершения смесь охлаждают и концентрируют. Остаток растирают с EtOAc (30 мл) и фильтруют, получая 6-этил-4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (800 мг, выход 32%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,60-7,43 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,4 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 240,6.

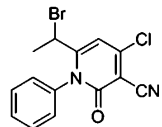
Стадия 6: 4-хлор-6-этил-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (54-6)



В колбу объемом 50 мл добавляют ДМФА (10 мл) и затем по каплям при 0°C добавляют POCl₃ (1,3 г, 8,5 ммоль) в колбу. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Раствор 6-этил-4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (100 мг, 0,42 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют к смеси по каплям. Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. После завершения смесь охлаждают до 0°C и осторожно гасят водой. Смесь экстрагируют EtOAc (100 мл), органическую фазу промывают водой (3×20 мл), соевым раствором (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ТСХ (элюирование смесью гексан/этилацетат=1/1), получая 4-хлор-6-этил-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (70 мг с выходом 64%) в виде желтого твердого вещества.

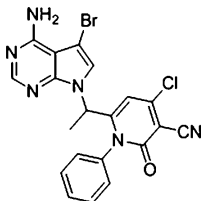
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,62-7,50 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,34 (qd, J=7,4, 0,5 Гц, 2H), 1,08 (t, J=7,4 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 258,6.

Стадия 7: 6-(1-бромэтил)-4-хлор-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (54-7)



К смеси 4-хлор-6-этил-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (800 мг, 3,1 ммоль) и N-бромсукцинимидом (NBS, 820 мг, 4,6 ммоль) в CCl₄ (30 мл) добавляют AIBN (60 мг, 0,36 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После завершения смесь концентрируют в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=2/1), получая 6-(1-бромэтил)-4-хлор-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (800 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 337,1, 339,1.

Стадия 8: 6-(1-(4-амино-5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-4-хлор-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (54-8)



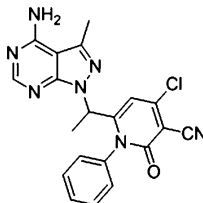
К смеси 6-(1-бромэтил)-4-хлор-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (600 мг, 1,8 ммоль) и 5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (570 мг, 2,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) до-

бавляют K_2CO_3 (750 мг, 5,4 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч. После завершения смесь охлаждают и разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат от 3/1 до 1/2) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 5,9%) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,91 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,17 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,44 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,62 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 468,9, 470,9.

Пример 55.

6-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-хлор-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (соединение 55)

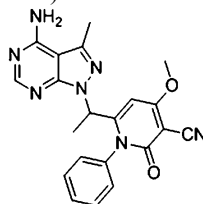


Желаемый продукт получают способом, аналогичным стадии 8 примера 54, начиная с 6-(1-бромэтил)-4-хлор-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила и 3-метил-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-4-амин.

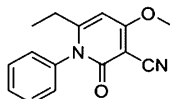
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (brs, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,93 (brs, 1H), 7,59 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,85 (brs, 1H), 5,72 (q, $J=5,7$ Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,76 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 405,5.

Пример 56.

6-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-метокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (соединение 56)



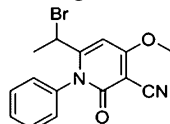
Стадия 1: 6-этил-4-метокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (56-1)



К раствору 6-этил-4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (54-5) (240 мг, 1 ммоль) и CH_3I (280 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют K_2CO_3 (280 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. После завершения смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют, получая 6-этил-4-метокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (200 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества.

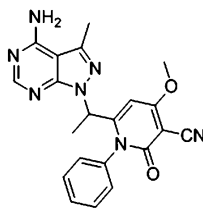
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,59-7,48 (m, 3H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,36 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,09 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 254,7.

Стадия 2. 6-(1-Бромэтил)-4-метокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (56-2).



Желаемый продукт получают способом, аналогичным стадии 7 примера 54. МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 332,9, 334,9.

Стадия 3: 6-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-метокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (56-3)

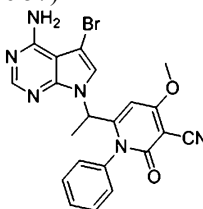


Желаемый продукт получают способом, аналогичным стадии 8 примера 54, начиная с 3-метил-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 5,62 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,64 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 401,6.

Пример 57.

6-(1-(4-Амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-4-метокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (соединение 57)

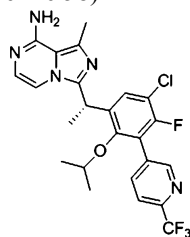


Желаемый продукт получают способом, аналогичным стадии 8 примера 54, начиная с 5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина.

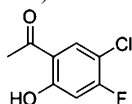
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,84 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,29 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,73 (brs, 2H), 6,62 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,48 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,64 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 465,1, 467,0.

Пример 58.

(S)-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-амин (соединение 58)



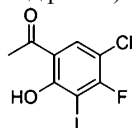
Стадия 1: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (58-1)



Реакционную смесь 4-хлор-3-фторфенола (146,5 г, 0,78 моль) и ацетилхлорида (157 г, 2 моль) перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают до 0°C и порциями добавляют AlCl_3 (240 г, 1,8 моль). Реакционную смесь перемешивают при 180°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 1N HCl (1,5 л). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в петролеуме и фильтруют через силикагель. Растворитель выпаривают в вакууме, получая неочищенный продукт (177 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,16 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,64 (s, 3H).

Стадия 2: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этан-1-он (58-2)

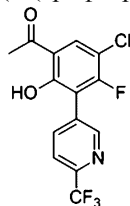


Реакционную смесь 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (88 г, 0,467 моль) и NIS (157 г, 0,7 моль) в AcOH (900 мл) перемешивают при 80°C в течение 20 ч, затем при 110°C в течение 20 ч. Затем растворитель выпаривают в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Смесь дважды промывают насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ к ПЭ/ЭА: 50/1), с получением продукта (43 г, 31%; 37 г, неочищенный) в виде желтого твердого ве-

щества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 8,28 (dd, $J=8,4, 0,9$ Гц, 1H), 2,70 (d, $J=0,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=314,9$.

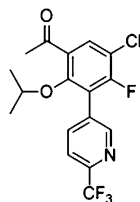
Стадия 3: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-он (58-3)



Реакционную смесь 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-она (68 г, 216 ммоль), (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (45 г, 238 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (9,5 г, 13 ммоль) и Na_2CO_3 (57 г, 106 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (700 мл/100 мл) в атмосфере азота перемешивают при 80°C в течение ночи. После завершения смесь упаривают в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом и водой, затем полученную смесь фильтруют. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА: от 50/1 до 10/1), с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (59 г, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,39 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+=334,0$.

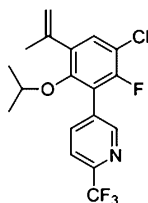
Стадия 4: 1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-он (58-4)



Реакционную смесь 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-она (59 г, 176,8 ммоль), 2-йодпропана (120 г, 707,2 ммоль) и K_2CO_3 (49 г, 353,6 ммоль) в ДМФА (150 мл) в атмосфере N_2 перемешивают при 70°C в течение ночи. После завершения смесь фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА: 6/1), с получением продукта в виде коричневого масла (62 г, 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,31 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,77-3,59 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,87 (d, $J=6,1$ Гц, 6H), ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=376,0$.

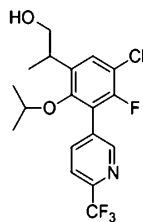
Стадия 5: 5-(3-Хлор-2-фтор-6-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-2-(трифторметил)пиридин (58-5)



К раствору метилтрифенилфосфонийбромид (177 г, 495 ммоль) в ТГФ (700 мл) при 0°C добавляют $n\text{-BuLi}$ (186 мл, 445,5 ммоль) в атмосфере N_2 и перемешивают в течение 1 ч. Затем добавляют раствор 1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этан-1-она (62 г, 165 ммоль) в ТГФ (300 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА: 50/1), с получением продукта в виде белого твердого вещества (25 г, 40%), и извлекают исходный материал.

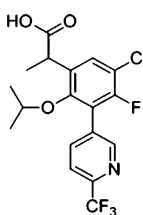
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,23 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,90 (dt, $J=12,2, 6,1$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,82 (d, $J=6,1$ Гц, 6H), ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=374,1$.

Стадия 6: 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропан-1-ол (58-6)



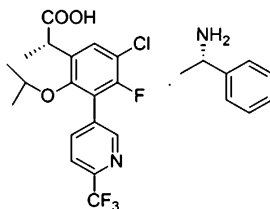
Реакционную смесь 5-(3-хлор-2-фтор-6-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-2-(трифторметил)пиридина (25 г, 66,9 ммоль) и $\text{ВН}_3/\text{ТГФ}$ (334 мл, 334 ммоль) в атмосфере азота перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляют раствор NaOH (5,25 г, 133,8 ммоль) в воде и добавляют H_2O_2 (50 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции гасят насыщенным водным раствором Na_2SO_3 и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией ($\text{ДХМ}/\text{MeOH}=50/1$, аммиачная вода) с получением продукта в виде бесцветного масла, которое затвердевало при комнатной температуре. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=392,1$.

Стадия 7: 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановая кислота (58-7)



К раствору 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропан-1-ола (6,7 г, 17,2 ммоль, 1 экв.) в MeCN (80 мл) добавляют буферный раствор (80 мл, Na_2HPO_4 (0,25 М) и NaH_2PO_4 (0,5 М) в воде), 2,2,6,6-тетраметилпиперидинокси (537 мг, 3,44 ммоль). Затем по каплям добавляют раствор NaClO_2 (16 г, 172 ммоль) в NaClO (145 мл, 172 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме, с получением неочищенного продукта (6,2 г). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=406,0$.

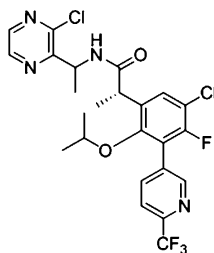
Стадия 8: хиральное разделение 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановой кислоты (58-8)



Смесь 2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановой кислоты (49,55 г, 122,42 ммоль) и (S)-1-фенилэтан-1-амин (19,4 г, 159,17 ммоль) в EtOH (250 мл) перемешивают при 78°C до растворения твердого вещества. Затем по частям добавляют воду (300 мл) и перемешивают при 78°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией и сушат, с получением продукта (48,4 г) в виде белого твердого вещества.

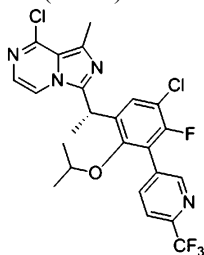
Смесь твердого вещества (48,4 г) в 230 мл EtOH перемешивают при 78°C до растворения твердого вещества. Затем по частям добавляют воду (450 мл) и перемешивают при 78°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией и сушат, с получением продукта в виде белого твердого вещества. Повторяют данную процедуру один раз, твердое вещество высвобождают с помощью 3N HCl , с получением продукта (19,5 г, 39,7%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 9: (2S)-2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)-N-(1-(3-хлорпиазин-2-ил)этил)пропанамид (58-9)



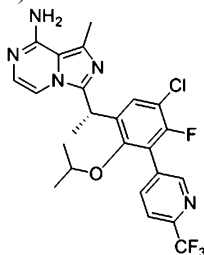
(S)-2-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропановую кислоту (19,5 г, 48,1 ммоль), 1-(3-хлорпирозин-2-ил)этан-1-амин (12,1 г, 76,4 ммоль), HOBt (8,45 г, 62,5 ммоль), EDCI (11,99 г, 62,5 ммоль) и DIPEA (24 мл, 144,3 ммоль) растворяют в ДХМ (200 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Затем добавляют 100 мл ДХМ и промывают водой (200 мл×2). Органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме. Остаток очищают с помощью силикагеля (50 г), промывают ПЭ:ЭА=1:1 (500 мл), с получением продукта (29 г, почти 100%) в виде светло-желтого масла без дополнительной очистки.

Стадия 10: (S)-8-хлор-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин (58-10)



К раствору соединения 58-9 (29 г, неочищенный) в ДХМ (250 мл) медленно добавляют трифторметансульфоновый ангидрид (15,4 мл) при комнатной температуре. Затем медленно по каплям добавляют пиридин (15,4 мл) и смесь перемешивают в течение 20 мин. Смесь промывают водой (200 мл×2) и солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают с помощью силикагеля (45 г), промывают ПЭ:ЭА=1:1 (500 мл) с получением неочищенного продукта, затем неочищенный продукт перемешивают при ПЭ:ЭА=5:1 (50 мл) и фильтруют, с получением продукта (16,7 г, 66% для двух стадий) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 11: (S)-3-(1-(5-хлор-4-фтор-2-изопропокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (58-11)

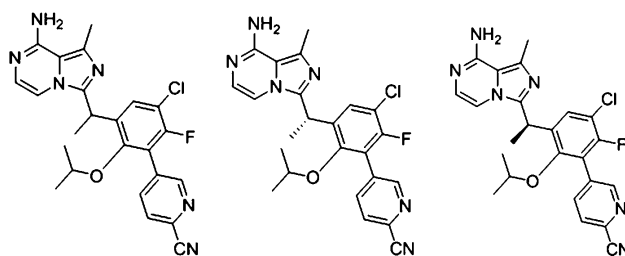


Смесь соединения 58-10 (16,7 г, 31,74 ммоль) и NH₃ в iPrOH (150 мл) в стальной пробирке перемешивают при 90°C в течение 48 ч. После завершения смесь упаривают в вакууме. К остатку добавляют 300 мл этилацетата, промывают водой (200 мл×2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме, с получением неочищенного продукта, затем неочищенный продукт перемешивают в петролеуме (250 мл) и фильтруют, с получением продукта (14,98 г, 93,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,86 (с, 1H), 8,23-8,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,07-8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,36 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,91-6,92 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,52 (brs, 2H), 4,83-4,85 (q, 1H), 3,59-3,62 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,66-1,68 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,99-1,01 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,78-0,79 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 508,1.

Пример 59.

5-(3-(1-(8-Амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколинитрил (59)

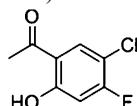


Соединение 59

Соединение 59А

Соединение 59В

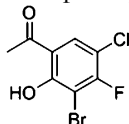
Стадия 1: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (59-1)



В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную магнитной мешалкой, добавляют 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 выдерживают при 150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают и разбавляют HCl (2 М, 500 мл). Полученную горячую жидкость охлаждают и экстрагируют этилацетатом (3×500 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая 200 г (неочищенного) 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он 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).

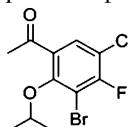
Стадия 2: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (59-2)



К раствору 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-она (110 г, 412 ммоль) в ДМФА (1 л) добавляют порциями 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 соевым 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).

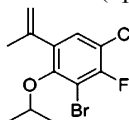
Стадия 3: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-он (59-3)



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 охлаждают и разбавляют водой (3 л), экстрагируют этилацетатом (3×1 л). Объединенную органическую фазу промывают соевым раствором (3×1 л), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=50/1), получая 140 г (80%) 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-он 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).

Стадия 4: 3-бром-1-хлор-2-фтор-4-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)бензол (59-4)

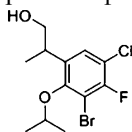


К смеси бром(метил)трифенилфосфана (41 г, 115 ммоль) в ТГФ (400 мл) по каплям добавляют n-BuLi (1,6 М, 72 мл, 115 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Раствор 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-она (30 г, 97 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют к смеси по каплям при 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 соевым раствором, сушат

над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гексан/этилацетат=100/1), получая 5,0 г (17%) 3-бром-1-хлор-2-фтор-4-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)бензол в виде желтого масла.

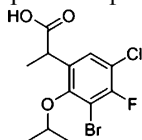
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21-7,17 (m, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 3H), 1,29-1,25 (m, 6H).

Стадия 5: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ол (59-5)



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 $\text{NH}_3 \cdot \text{TGF}$ (1 М, 1660 мл). Смесью перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесью 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 . Смесью перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесью осторожно гасят раствором NaHSO_3 (1 л) на ледяной бане. Затем смесь экстрагируют этилацетатом (3×1000 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат 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.

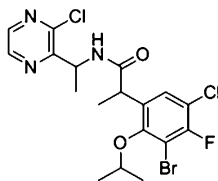
Стадия 6: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановая кислота (59-6)



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). Смесью охлаждают на водяной бане. Смесью NaClO (10%, 500 мл) и NaClO_2 (180 г в воде, 500 мл) добавляют по каплям к смеси в течение 30 мин. Смесью перемешивают в течение 2 ч, затем смесь экстрагируют этилацетатом (2×1000 мл). Объединенную органическую фазу обрабатывают HCl (2 М, 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, получая 90 г (43%) 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 - DMSO) 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 (ИЭР) m/e $[\text{M}-\text{H}]^-$ 336,9, 338,9.

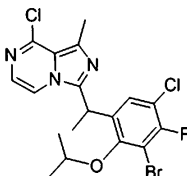
Стадия 7: 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(3-хлорпипразин-2-ил)этил)пропанамид (59-7)



К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановой кислоты (13,0 г, 38,3 ммоль) и 1-(3-хлорпипразин-2-ил)этан-1-амин (6,0 г, 38,1 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляют Et_3N (11,6 г, 114,6 ммоль), HOBT (6,2 г, 45,9 ммоль) и EDCI (8,8 г, 45,9 ммоль). Смесью перемешивают в течение 3 ч. Смесью 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-хлорпипразин-2-ил)этил)пропанамид в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 478,0, 480,0.

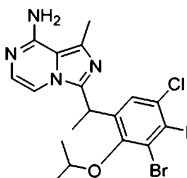
Стадия 8: 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-8-хлор-1-метилимидазо[1,5-a]пипразин (59-8)



К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил)пропанамида (11,4 г, 23,8 ммоль) в дихлорметане (130 мл) по каплям добавляют раствор Tf_2O 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]пиразина в виде желтого твердого вещества.

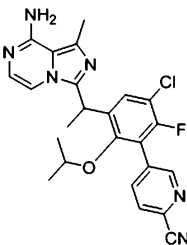
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,84-4,69 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,86 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,53 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,38 (d, $J=6,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 459,9, 462,0.

Стадия 9: 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (59-9)



Смесь 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-8-хлор-1-метилимидазо[1,5-а]пиразина (1,01 г, 2,2 ммоль) и NH_3 в iPrOH (20 мл) в стальной пробирке перемешивают при 90°C в течение 48 ч. После завершения смесь упаривают в вакууме. К остатку добавляют 50 мл этилацетата, промывают водой ($30 \text{ мл} \times 2$), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме с получением неочищенного продукта, затем неочищенный продукт перемешивают в петролеуме (250 мл) и фильтруют с получением продукта (0,96 г, 98,3%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 10: 5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколинонитрил (59-10)



Реакционную смесь 3-(1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-8-амин (0,6 г, 1,36 ммоль), (6-циано-3-пиридил)бороновой кислоты (0,32 г, 1,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (60 мг, 0,08 ммоль) и Na_2CO_3 (0,36 г, 3,41 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (35 мл/5 мл) в атмосфере азота перемешивают при 80°C в течение ночи. После завершения смесь упаривают в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом и водой, затем полученную смесь фильтруют. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА: от 2/1 до ЭА), с получением продукта в виде белого твердого вещества (251 мг, 49,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,53-7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,33 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,90-6,91 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,47 (brs, 2H), 4,82-4,83 (q, 1H), 3,59-3,61 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,65-1,67 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,99-1,01 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,79-0,80 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 465,1.

Соединение 59 разделяют с помощью хиральной колонки, получая два соединения: соединение 59А (первый и быстрый изомер) и соединение 59В (второй и медленный изомер) в виде белых твердых веществ. Соединению 59А присваивают (S)-конфигурацию аналогично соединению 40А.

Соединение 59А: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,53-7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,33 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,90-6,91 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,47 (brs, 2H), 4,82-4,83 (q, 1H), 3,59-3,61 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,65-1,67 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,99-1,01 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,79-0,80 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 465,1.

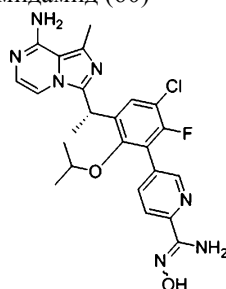
Соединение 59В: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,53-7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,33 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,90-6,91 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,47 (brs, 2H), 4,82-4,83 (q, 1H), 3,59-3,61 (m,

1H), 2,59 (s, 3H), 1,65-1,67 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,99-1,01 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,79-0,80 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [M+H]⁺ 465,1.

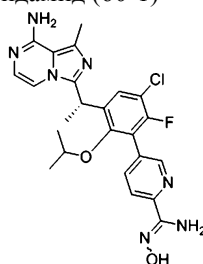
Колонка	CHIRALPAK IE
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Вводимый объем	0,2 мл
Подвижная фаза	Гексан:EtOH = 50:50
Скорость потока	15 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	58 мг/мл в EtOH
Устройство для	Prep- Gilson-HPLC
препаративной ВЭЖХ	

Пример 60.

(S)-5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пиазин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)-N'-гидроксипиколинимидамид (60)



Стадия 1: 5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пиазин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)-N'-гидроксипиколинимидамид (60-1)

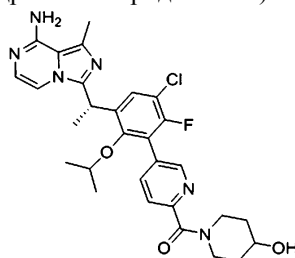


Реакционную смесь соединения 59А (30 мг, 0,065 ммоль), гидроксиламина (10 мг, 0,30 ммоль) и триэтиламина (0,05 мл) в EtOH (10 мл) перемешивают при 78°С в течение 2 ч. После завершения смесь упаривают в вакууме. Остаток промывают с помощью петролеума. Твердое вещество собирают фильтрованием, с получением продукта в виде белого твердого вещества (9,3 мг, 29%).

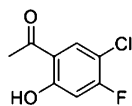
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98-8,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,89-7,92 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45-7,47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,34 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,90-6,91 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,52 (brs, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,83-4,84 (q, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,65-1,67 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,00-1,01 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,80-0,82 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e [M+1]⁺ 498,1.

Пример 61.

(S)-5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-a]пиазин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (61)

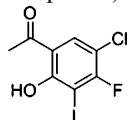


Стадия 1: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (61-1)



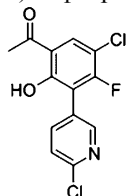
4-Хлор-3-фторфенол (241 г, 1,664 моль) растворяют в ацетилхлориде (193,64 г, 2,467 моль). AlCl_3 (328 г, 2,247 моль) добавляют и нагревают до 180°C в течение 2 ч. Охлаждают до комнатной температуры, медленно добавляют HCl (1N, 1 л) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество получают фильтрованием и растворяют в этилацетате. Органические слои промывают водой и солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Получали продукт (309,2 г, 100%).

Стадия 2: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (61-2)



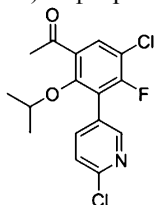
1-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (100 г, 53,03 ммоль) растворяют в ДМФА (1 л), добавляют NIS (131,5 г, 58,33 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, добавляют воду (2 л) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (165 г, 99%) получают хроматографической колонкой на силикагеле. МС (ИЭР) m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 315,0.

Стадия 3: 1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (61-3)



1-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (60 г, 190,8 ммоль), (6-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту (36 г, 228,95 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11,03 г, 9,54 ммоль) и K_2CO_3 (52,7 г, 381,6 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане/ H_2O (600 мл/300 мл) и кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 36 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 , продукт (36 г, 63%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

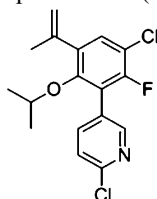
Стадия 4: 1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этан-1-он (61-4)



1-(5-Хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он (72 г, 241 ммоль) растворяют в ДМФА (600 мл), добавляют K_2CO_3 (99,7 г, 723 ммоль) и 2-йодпропан (81,9 г, 482 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C в течение 2 ч, ДМФА удаляют в вакууме и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (48 г, 58,6%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,05 (dd, $J=8,2$, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,79-3,60 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 0,89 (d, $J=6,1$ Гц, 6H). МС (ИЭР) m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 342,0.

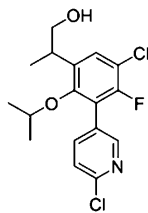
Стадия 5: 2-хлор-5-(3-хлор-2-фтор-6-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиридин (61-5)



$\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ (173,3 г, 485,1 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (830 мл), по каплям добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 155,3 мл, 388,1 ммоль) в атмосфере азота при -65°C и перемешивают в течение 1 ч.

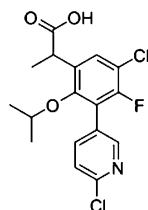
Соединение 61-4 (83 г, 242,6 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) добавляют по каплям при -65°C и перемешивают в течение 17 ч, добавляют воду (500 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (43 г, 52,12%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

Стадия 6: 2-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ол (61-6)



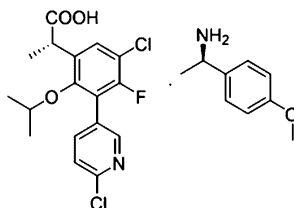
2-Хлор-5-(3-хлор-2-фтор-6-изопропокси-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиридин (102 г, 299,81 ммоль) растворяют в $\text{NH}_3/\text{ТГФ}$ (1 М, 900 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч, по каплям добавляют NaOH (1N, 250 мл) при 0°C , добавляют H_2O_2 (200 мл, 30%) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом, объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают неочищенный продукт (107,4 г, 100%). МС (ИЭР) m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 358,0.

Стадия 7: 2-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановая кислота (61-7)



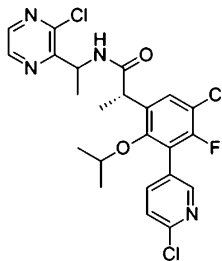
ТЕМРО (468,5 мг, 2,998 ммоль) и 2-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропан-1-ол (107,4 г, 299,81 ммоль) растворяют в CH_3CN (550 мл). Добавляют $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (0,25 моль/0,5 ммоль/л, 550 мл) и перемешивают при комнатной температуре, добавляют по каплям NaClO_2 (86,8 г, 959,4 ммоль) в воде (400 мл) и NaClO (10%, 245 мл, 329,8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают продукт (103 г, 92,3%). МС (ИЭР) m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 372,0.

Стадия 8: (S)-2-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановая кислота (61-8)



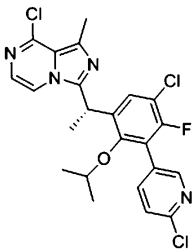
2-(5-Хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)пропановую кислоту (103 г, 276,72 ммоль) растворяют в EtOH (750 мл), медленно добавляют (R)-1-(4-метоксифенил)этан-1-амин (50,2 г, 332,1 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при -5°C в течение ночи. Соль (43 г, выход 97,5%) получают фильтрованием, соль перекристаллизовывают, получают соль (31 г, выход 100%). Соль (37,64 г) растворяют в этилацетате (500 мл) и HCl (2N, 500 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом, промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Получают продукт (26,77 г).

Стадия 9: (2S)-2-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(3-хлорпирозин-2-ил)этил)пропанамид (61-9)



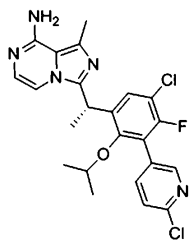
Соединение 61-8 (17,6 г, 47,284 ммоль), 1-(3-хлорпирозин-2-ил)этан-1-амин (8,942 г, 56,74 ммоль), HOBT (7,7 г, 56,741 ммоль), EDCI (10,85 г, 56,741 ммоль) и DIPEA (12,22 г, 94,568 ммоль) растворяют в ТГФ (200 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, добавляют воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (24,2 г, 100%) получают хроматографической колонкой на силикагеле. МС (ИЭР) m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 511,0.

Стадия 10: (S)-8-хлор-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин (61-10)



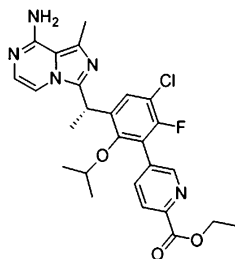
Соединение 61-9 (24,2 г, 47,284 ммоль) растворяют в ДХМ (242 мл). Медленно по каплям добавляют TiF_2O (24,2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, медленно по каплям добавляют пиридин (36,3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляют воду (500 мл) при 0°C и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (18,3 г, 78,4%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле. МС (ИЭР) m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ 493,0.

Стадия 11: (S)-3-(1-(5-хлор-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-фтор-2-изопропоксифенил)этил)-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-8-амин (61-11)



Соединение 61-10 (18,3 г, 37,06 ммоль) растворяют в NH_3 /пропан-2-оле (7N, 300 мл) в пробирке и нагревают до 90°C в течение 48 ч, растворитель удаляют в вакууме, добавляют ДХМ (300 мл) и воду (200 мл) и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (14 г, 79,55%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле. МС (ИЭР) m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ 474,0.

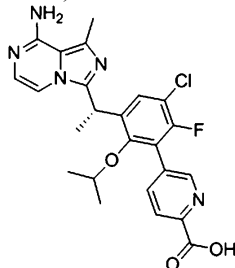
Стадия 12: этил (S)-5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколинат (61-12)



Соединение 61-11 (7 г, 14,76 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (331,3 мг, 1,476 ммоль), dppp (608,76 мг, 1,476 ммоль) и Et_3N (350 мл) растворяют в EtOH (350 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере CO в баллоне в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и продукт (5,5 г, 72,8%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (s, 1H), 8,16 (dd, $J=29,9, 7,9$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,84 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,39 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,67 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,00 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,81 (t, $J=12,2$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $(\text{M}+1)^+$ 512,0.

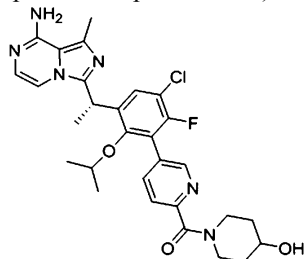
Стадия 13: (S)-5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколиновая кислота (61-13)



Соединение 61-12 (5,5 г, 10,74 ммоль) растворяют в EtOH/NaOH (1,72 г, 42,97 ммоль) в воде (50

мл), реакционную смесь нагревают до 65°C в течение 2 ч, EtOH удаляют в вакууме, и pH регулируют до значения от 6 до 7, продукт (5,1 г, 98%) получают фильтрованием. МС (ИЭР) m/e (M+H)⁺ 484,0.

Стадия 14: (S)-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)(4-гидрокси-1-пиперидин-1-ил)метанон (61-14)

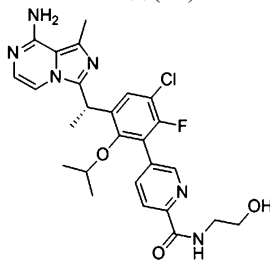


Соединение 61-13 (1,107 г, 2,27 ммоль), пиперидин-4-ол (463 мг, 4,58 ммоль), HOBt (464 мг, 3,43 ммоль), EDCI (655,71 мг, 3,43 ммоль) и DIPEA (888 мг, 16,87 ммоль) растворяют в ТГФ (50 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, добавляют воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na₂SO₄. Продукт (470 мг, 36,2%) получают хроматографической колонкой на силикагеле.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,94-4,68 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,76-3,75 (m, 1H), 3,64-3,60 (dd, J=12,1, 6,0 Гц, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,16 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,76 (d, J=44,4 Гц, 2H), 1,66 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,51-1,29 (m, 2H), 1,01 (d, J=5,9 Гц, 3H), 0,79 (d, J=5,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 567,0.

Пример 62.

(S)-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(2-гидроксиэтил)пиколинамид (62)

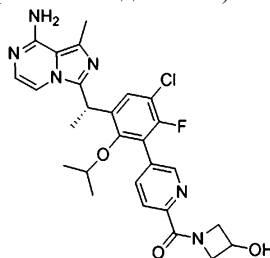


Соединение 62 получают аналогично способу получения соединения 61, начиная с соединения 61-13.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (s, 1H), 8,75-8,69 (m, 3H), 8,13 (dd, J=26,9, 8,0 Гц, 2H), 7,62 (t, J=6,5 Гц, 2H), 7,02 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,04-4,87 (m, 1H), 3,64-3,47 (m, 3H), 3,46-3,33 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,00 (d, J=5,9 Гц, 3H), 0,80 (d, J=6,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+1)⁺ 527,0.

Пример 63.

(S)-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон (63)

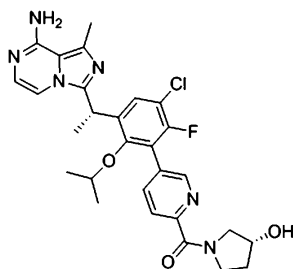


Соединение 63 получают аналогично способу получения соединения 61, начиная с соединения 61-13.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,06 (brs, 2H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,94 (brs, 3H), 5,73 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,91-4,70 (m, 2H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,38-4,22 (m, 2H), 3,83 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,69-3,41 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,67 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,00 (d, J=5,9 Гц, 3H), 0,79 (d, J=5,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e (M+H)⁺ 539,0.

Пример 64.

(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)((R)-3-гидрокси-1-пирролидин-1-ил)метанон (64)

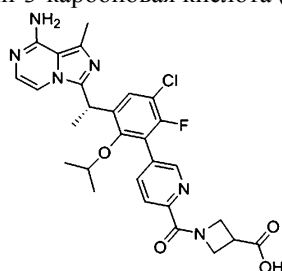


Соединение 64 получают аналогично способу получения соединения 61, начиная с соединения 61-13.

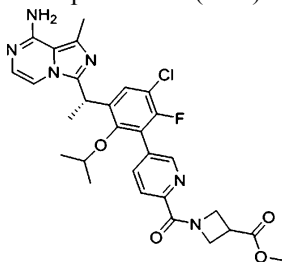
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,04 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,37-6,98 (m, 3H), 6,95 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,99 (d, $J=19,1$ Гц, 1H), 4,87 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,89-3,40 (m, 5H), 2,62 (s, 3H), 2,04-1,74 (m, 2H), 1,67 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,01 (d, $J=5,7$ Гц, 3H), 0,82 (d, $J=11,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+1$) $^+$ 553,0.

Пример 65.

(S)-1-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколиноил)азетидин-3-карбоновая кислота (65)

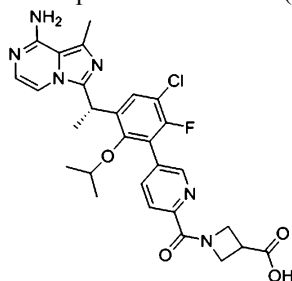


Стадия 1: метил (S)-1-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколиноил)азетидин-3-карбоксилат (65-1)



Соединение 61-13 (500 мг, 1,0332 ммоль), метилазетидин-3-карбоксилат гидрохлорид (470 мг, 3,01 ммоль), НОВт (279,21 мг, 2,0664 ммоль), EDCI (395,034 мг, 2,0664 ммоль) и DIPEA (667,5 мг, 5,165 ммоль) растворяют в ТГФ (15 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, добавляют воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают солевым раствором и сушат над Na_2SO_4 . Продукт (236 мг, 39,53%) получают с помощью хроматографической колонки на силикагеле. МС (ИЭР) m/e ($M+H$) $^+$ 581,0.

Стадия 2: (S)-1-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколиноил)азетидин-3-карбоновая кислота (65-2)

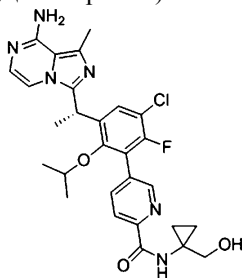


Соединение 65-1 (200 мг, 0,3442 ммоль) растворяют в MeOH (10 мл), добавляют NaOH (41,3 мг, 1,03 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч, MeOH удаляют в вакууме, pH регулируют до значения от 6,5 до 7. Продукт (30 мг, 15,4%) получают фильтрованием.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,09 (brs, 2H), 7,48 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,81 (dd, $J=16,7, 8,3$ Гц, 1H), 4,68 (dd, $J=10,1, 6,1$ Гц, 1H), 4,28 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,13 (dd, $J=10,1, 5,8$ Гц, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,49 (dd, $J=10,3, 4,4$ Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,66 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,00 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,79 (d, $J=5,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e ($M+H$) $^+$ 567,0.

Пример 66.

(S)-5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиколинамид (66)

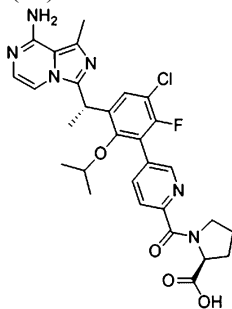


Соединение 66 получают аналогично способу получения соединения 61, начиная с соединения 61-13, с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (45 мг, 39%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,49 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,83 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,75 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,53 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,66 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,99 (d, $J=5,9$ Гц, 3H), 0,80-0,79 (m, 7H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 553,2.

Пример 67.

(5-(3-((S)-1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколиноил)-L-пролин (67)

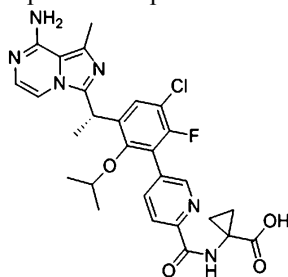


Соединение 67 получают аналогично способу получения соединения 65, начиная с соединения 61-13, с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (7 мг, 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,68 (s, 0,47H), 8,60 (s, 0,54H), 8,07-8,02 (m, 1,5H), 7,94 (d, $J=8,1$ Гц, 0,5H), 7,62 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=8,2, 5,2$ Гц, 1H), 7,02-6,85 (m, 1H), 5,23-5,21 (m, 0,6H), 5,08-4,96 (m, 1,3H), 4,67-4,63 (m, 0,6H), 4,03-3,63 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,48-2,29 (m, 1H), 2,20 (dd, $J=13,8, 6,4$ Гц, 1H), 2,15-1,91 (m, 3H), 1,81 (dd, $J=6,9, 3,7$ Гц, 3H), 1,23-1,08 (m, 3H), 1,04-0,83 (m, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+H]^+$ 581,2.

Пример 68.

(S)-1-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколинамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота (68)

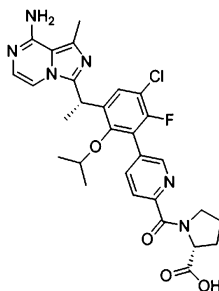


Соединение 68 получают аналогично способу получения соединения 65, начиная с соединения 61-13, с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (25 мг, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,8, 6,8$ Гц, 1H), 3,83-3,65 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,81 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,64 (brs, 2H), 1,31 (brs, 2H), 1,13 (d, $J=5,8$ Гц, 3H), 0,94 (d, $J=5,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+H]^+$ 567,2.

Пример 69.

(5-(3-((S)-1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколиноил)-D-пролин (69)

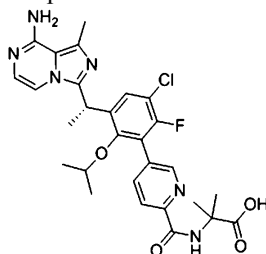


Соединение 69 получают аналогично способу получения соединения 65, начиная с соединения 61-13, с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (25 мг, 32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (s, 0,25H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,01 (m, 0,31H), 7,94 (d, $J=8,2$ Гц, 0,5H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 2H), 6,89 (s, 0,29H), 6,52-6,51 (m, 1H), 5,31-5,14 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 2,68H), 3,73-3,71 (m, 1,48H), 2,73 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 3H), 1,79 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,75-1,73 (m, 3H), 1,10 (dd, $J=11,9, 6,0$ Гц, 3H), 0,91 (t, $J=5,3$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+\text{H}]^+$ 581,1.

Пример 70.

(S)-2-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиколинамидо)-2-метилпропановая кислота (70)

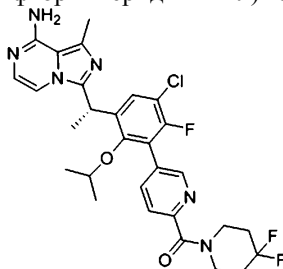


Соединение 70 получают аналогично способу получения соединения 65, начиная с соединения 61-13, с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,19 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,95 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,81 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,70 (ds, 6H), 1,14 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,92 (d, $J=8,7$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 569,2.

Пример 71.

(S)-2-(5-(3-(1-(8-амино-1-метилимидазо[1,5-а]пирозин-3-ил)этил)-5-хлор-6-фтор-2-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанон (71)



Соединение 71 получают аналогично способу получения соединения 61, начиная с соединения 61-13, с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (25 мг, 14%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,83 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,79 (brs, 2H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,55 (brs, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,17-1,96 (m, 4H), 1,66 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,01 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,80 (d, $J=6,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/e $[\text{M}+1]^+$ 587,2.

Биологические испытания

I. Испытание PI3K δ .

Соединения, раскрытые в настоящем документе, тестируют в отношении ингибирования активности киназы PI3K δ с применением коммерческого анализа киназы ADP-Glo™ (Promega Corporation) и следуя инструкции производителя. Вкратце, рекомбинантный фермент PI3K (p110 δ /p85 α), субстрат липидкиназы и серийное разведение соединений, раскрытых в настоящем документе, инкубируют в течение 0,5 часа 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, чтобы одновременно конвертировать АДФ в АТФ и

измерять вновь синтезированный АТФ с применением реакции люцифераза/люциферин. После инкубации в течение 0,5 ч при комнатной температуре полученную люминесценцию измеряют на планшетном ридере PHERAstar FS (BMG LABTECH). Остаточную активность фермента в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывают на основе люминесценции. IC₅₀ для каждого соединения получают путем подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью программного обеспечения Graphpad Prism.

II. Испытания PI3K α , β и γ .

Соединения, раскрытые в настоящем документе, тестируют в отношении ингибирования рекомбинантных PI3K (p110 α /p85 α), PI3K (p110 β /p85 α) и PI3K (p110 γ) с применением того же способа, что и для PI3K (p110 δ /p85 α), за исключением того, что инкубирование в течение 2 ч применяют в отношении PI3K (p110 β /p85 α) киназной реакции.

Таблица 1
Ферментативная активность IC₅₀ или максимальное ингибирование (%) при 0,5 мкм для соединений, раскрытых в настоящем изобретении

Соединение	Ферментативная активность IC ₅₀ (нм) или максимальное ингибирование (%) при 0,5 мкм			
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ
1	--	6 %	150	-27 %
2	560	--	1,5	37 %
2A	--	--	1600	--
2B	360	--	0,59	150
3	--	--	150	--
4	20 %	--	7,5	9 %
5	19 %	--	18	44 %
6	34 %	--	2,0	52 %
7	420	--	1,9	200
7A	580	180	1,3	210
7B	--	--	43	--
8	1400	350	1,1	260
8A	1300	580	0,51	300
8B	--	--	170	--
9	--	--	100	--
10	3200	2700	9,1	1500
11	540	360	0,54	190
12	1300	870	1,7	67
13	1200	400	1,2	480
14	1100	250	0,73	240
15	830	320	1,2	320
16A	790	870	0,71	440
16B	--	--	62	--
17	3100	1600	1,5	1900
17A	--	--	91	--
17B	970	670	0,28	520
18	7100	1100	1,3	340
18A	4600	190	0,56	160
18B	--	--	26	--
19	580	180	1,3	210

20	2300	930	3,2	740
21	2000	--	3,3	1500
22	1400	390	1,5	760
23	16 %	12 %	15	-19 %
24	4000	1600	2,9	2100
25	3000	2600	2,6	1400
26	1500	330	1,4	500
27	3300	1800	2,5	1400
27A	2200	400	1,1	1000
27B	--	--	500	--
28	2300	930	3,2	740
29	2900	820	2,1	1100
30	1800	530	2,3	450
31	2200	620	2,5	430
32	7400	3500	8,5	2100
33	1800	1800	5,7	750
34	--	--	43	--
35	23000	79000	11	5900
36	1300	580	2,2	730
37	11000	1900	4,2	900
38	>200000	30000	19	2800
38A	>200000	28000	5,4	740
38B	--	--	2100	--
39	3200	2000	5,7	1600
40	>50000	>50000	5,5	>50000
40A	33000	6800	1,0	3800
40B	--	--	150	--
41	2700	3100	3,2	2100
41A	2200	1200	2,1	730
41B	--	--	350	--
42	>50000	>50000	7,4	1600
42A	26000	2200	4,1	810
42B	--	--	330	--
43	>50000	>50000	59	>50000
43A	>50000	>50000	28	>50000
43B	--	--	>1000	--
44	--	--	380	--
45	1100	930	17	1200
46	5600	470	0,7	920
47	810	190	0,20	170
48	540	580	0,42	530
48A	4800	440	0,40	800
48B	1300	1200	0,31	630

48C	--	--	160	--
48D	--	--	6,8	--
49	--	--	3,1	--
49A	2100	260	0,49	440
49B	--	--	26	--
50	36000	670	17	2600
51	2900	2700	1,6	1700
51A	2100	480	0,79	1200
51B	--	--	320	--
52	6 %	--	7,7	-11 %
53	--	--	1900	--
54	29000	1700	15	4200
55	--	--	450	--
56	--	--	1000	--
57	83000	1237	20	1900
58	14000	17000	5,6	13000
59	10000	3500	2,5	6300
59A	6300	1400	1,2	2700
59B	--	--	240	--
60	4300	4200	1,6	2800
61	2900	6100	0,58	3800
62	5200	3600	0,82	2600
63	2600	2300	0,56	2400
64	1400	1600	0,37	2100
65	5400	1200	0,71	1600
66	4100	3400	0,72	2600
67	5200	460	0,47	1200
68	3400	400	0,33	960
69	7100	610	0,71	620
70	4400	540	0,33	840
71	4700	2700	0,96	3200

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

Получение дозированной композиции. Инъецируемый дозируемый раствор получают следующим образом: 1,0 мг тестируемого соединения взвешивают 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.

Дозируемый раствор для перорального введения получают следующим образом: 5,0 мг тестируемого соединения взвешивали и диспергировали в 10 мл 0,5% метилцеллюлозы (МЦ). Конечная концентрация тестируемого соединения составляла 1 мг·мл⁻¹.

Животные.

Информация о животных суммирована в табл. 2. Животных содержат в полипропиленовых клетках с твердым дном со стерилизованной подстилкой и животные получают стерилизованную диету и стерилизованную воду. Комнату контролируют в отношении влажности (целевой средний диапазон от 40 до 70%) и температуры (целевой средний диапазон от 18 до 26°C) при от 10 до 20 смен воздуха/час. Световой цикл состоял из 12-часового освещения и 12-часовой темноты. Для настоящего испытания отбирают только животных, которые казались здоровыми, на основе общего состояния здоровья, массы тела или другой соответствующей информации. График обработки животных приведен в табл. 3.

Таблица 2

Информация о животных

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

Таблица 3

График обработки животных

Группы	Количество	Величина дозы (мг·кг ⁻¹)	Концентрация (мг·мл ⁻¹)	Вспомогательное вещество	Способ введения дозы	Режим	Без питания/С питанием	Время отбора проб
1-3	3	1,0	1,0	32 % ДМА, 36 % этанол, 32 % пропиленгликоль	Хвостовая вена ВВ	Однократно	Без питания	До введения дозы, 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч
4-6	3	5,0	1,0	0,5 % МЦ	Перорально	Однократно	Без питания	До введения дозы, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч

Дизайн исследования.

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

Самцы крыс Спрег-Дули 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 внутривенно вводят однократную дозу 1 мг·кг⁻¹ путем инъекции в хвостовую вену, а другим трем крысам перорально вводят однократную дозу 5 мг·кг⁻¹. Дозированные растворы 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 через катетер яремной вены в пробирки с ЭДТА-К₂. Целую кровь обрабатывают центрифугированием при 3000 g в течение 10 мин. Образцы плазмы собирают и хранят при -80°C в морозильной камере перед проведением испытаний. Время забора крови регистрируют соответственно.

Испытание образцов.

Образцы после введения дозы ВВ и ПВ разбавляют MeOH:H₂O (4:1, об./об.) до достижения концентрации 2 мкг·мл⁻¹, соответственно. Затем к 2,5 мкл разбавленных образцов добавляют контрольную плазму 47,5 мкл, а затем обрабатывают способом отбора плазмы. Аликвоту 10 мкл смеси вводят в систему ЖХ-МС/МС.

Результаты.

Фармакокинетические (ФК) данные тестируемых соединений показаны в табл. 4.

Таблица 4

ФК данные соединений у крыс

Соединение	ВВ (1 мг/кг массы тела)				ПВ (5 мг/кг массы тела)				
	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 %
16A	1,3	16,0	1065,0	1,8	1,9	1,0	495,5	2186,0	41,1
40A	9,0	22,2	768,5	14,8	6,6	2,7	178,6	1721,4	51
48B	1,4	39,2	425,3	4,3	2,1	0,8	254,4	1001,2	47

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

Получение дозированной композиции.

Приблизительно 4 мг тестируемого соединения взвешивают и диспергировали в 0,5% метилцеллюлозе (МЦ). После этого всю смесь встряхивают до образования раствора или суспензии. Конечная кон-

концентрация тестируемого соединения составляла $1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Концентрацию тестируемого соединения в дозированных композициях определяют в пределах от 85 до 115% от номинальных значений.

Животные.

Информация о животных суммирована в табл. 5. Мышей содержат в полипропиленовых клетках с твердым дном и стерилизованной подстилкой. Комнату контролируют в отношении влажности (целевой средний диапазон от 40 до 70%) и температуры (целевой средний диапазон от 20 до 25°C) при от 10 до 20 смен воздуха/час. В комнате устанавливают 12-часовой цикл свет/темнота, за исключением перерывов на обучение. Мыши получают стерилизованную диету и воду. Все животные были исследованы при получении и были акклиматизированы в течение не менее 3 дней. Для настоящего испытания отбирают только животных, которые казались здоровыми, на основе общего состояния здоровья, массы тела или другой соответствующей информации.

Таблица 5

Информация о животных

Род	Пол	Линия	Количество	Источник	Масса (г)
Мышь	Самец	C57BL/6	9	Vital River Laboratory Technology Co., Ltd.	От 18 до 30

Дизайн исследования.

Все процедуры, выполненные на животных, проводят в соответствии с установленными руководящими принципами и рассмотрены, и одобрены независимым институциональным наблюдательным советом. Дизайн исследования приведен в табл. 6.

Таблица 6

График обработки животных

Тестируемый образец	Количество	Величина дозы ($\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$)	Объем ($\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1}$)	Способ введения дозы	Без питания/С питанием	Время отбора проб
Тестируемое соединение	9	10	10	ПВ	Без питания	1, 2 и 4 ч

Самцы мышей 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:

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

$$\text{Масса тела животного (кг)}$$

(1)

Мышам вводят тестируемое соединение в дозе $10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ через желудочный зонд, соответственно. Дозированные композиции были свежеприготовленными. Фактическая масса 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 обрабатывают для отделения плазмы центрифугированием при 5500 об/мин в течение 10 мин. Образцы мозга отбирают сразу после эвтаназии. Время сбора образцов регистрируют соответствующим образом. После удаления избытка воды мозг взвешивают и гомогенизируют 5× водой (масса/объем) на ледяной бане. Образцы хранят при температуре ниже -20°C в морозильной камере до начала испытаний.

Испытание образцов.

Для образцов плазмы: добавляют аликвоту 10 мкл образца с 500 мкл ACN, который содержал IS (верапамил, $5 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ и глибенкламид, $50 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$) для осаждения белка, смесь встряхивают в течение 1 мин, затем центрифугируют при 13000 об/мин в течение 8 мин, затем добавляют 70 мкл супернатанта с 70 мкл воды, затем встряхивают в течение 10 мин. Аликвоту 10 мкл смеси вводят в систему ЖХ-МС/МС.

Для образцов мозга: добавляют аликвоту 50 мкл образца с 250 мкл ACN, который содержал IS (верапамил, $5 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ и глибенкламид, $50 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$) для осаждения белка, смесь встряхивают в течение 1 мин, затем центрифугируют при 13000 об/мин в течение 8 мин, затем добавляют 70 мкл супернатанта с 70 мкл воды, затем встряхивают в течение 10 мин. Аликвоту 10 мкл смеси вводят в систему ЖХ-МС/МС.

Результаты.

Данные по гематоэнцефалическому барьеру (ГЭБ) тестируемых соединений показаны в табл. 7.

Таблица 7

Данные по ГЭБ мыши тестируемых соединений

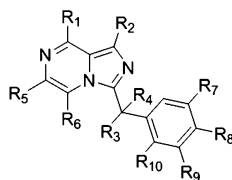
Соединение	ГЭБ (соотношение концентраций мозг/плазма)
16A	0,05
40A	0,29

Было обнаружено, что соединение 40A имеет гораздо лучшее соотношение концентраций мозг/плазма. Соотношение, предполагающее соединения, раскрытые в настоящем документе, в качестве потенциально важного диагностического и терапевтического средства для мозга.

Хотя вышеприведенное письменное описание изобретения позволяет специалисту в данной области техники получать и применять предпочтительный вариант настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будут понятны и доступны вариации, комбинации и эквиваленты конкретного варианта осуществления, способа и примеров, приведенных в данном документе. Следовательно, объем настоящего изобретения не должен ограничиваться приведенным выше вариантом осуществления, способом и примерами, но всеми вариантами осуществления и способами в пределах заявленного объема и сущности настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II)



(II)

или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль,

где R_1 представляет собой $-NH_2$;

R_2 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-C_{1-6}$ алкил, циклоалкил или арил, где указанный арил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11a} ;

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 , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород или галоген;

R_7 и R_8 , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OR_{12}$;

R_9 представляет собой гетероциклил, арил или гетероарил, где указанные гетероциклил, арил или гетероарил каждый независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d} ;

R_{10} представляет собой $-OR_{12}$;

R_{11a} представляет собой водород или $-OR_{12}$;

R_{11d} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, галоген- $-C_{1-6}$ алкил, $-CN$, оксо, $-OR_{12}$, $-CO_2R_{12}$, $-CONR_{12}R_{13}$, $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N или O; и

R_{12} , R_{13} и R_{14} , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{16} , или $-OR_{15}$, где R_{15} представляет собой водород, а указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R_{16} ;

альтернативно, R_{12} и R_{13} вместе с атомом(ами), к которым они присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из $-NH$, $-O$ - или $-S$ -, причем указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R_{16} ;

R_{16} , в каждом случае, независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой, $-OR_a$ или $-CO_2R_a$, где R_a представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил;

где указанная циклоалкильная группа относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных и частично ненасыщенных циклических углеводородных групп, включающих моноциклические и полициклические группы, и содержит от 3 до 12 атомов углерода;

указанная арильная группа относится к фенилу или нафтилу;

указанная гетероарильная группа относится к группе, выбранной из:

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, включающих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод;

8-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота и кислорода, где остальные атомы кольца представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце;

указанный гетероцикл относится к кольцу, выбранному из 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 от 1 до 4 гетероатомам, выбранным из азота и кислорода.

2. Соединение по п.1, где полициклические группы, которые включают указанные насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, представляют собой бициклические или трициклические группы.

3. Соединение по п.1 или 2, где R_2 независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-C_{1-6}$ алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил и где арил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11a} .

4. Соединение по п.3, где R_2 представляет собой Cl или Br или метил.

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

6. Соединение по п.1 или 2, где R_5 и R_6 оба представляют собой водород.

7. Соединение по п.1 или 2, где R_7 и R_8 каждый независимо представляет собой галоген или $-C_{1-6}$ алкил и R_{10} представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил.

8. Соединение по п.1 или 2, где R_9 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, или 5-6-членный гетероарил, содержащий один атом азота и 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O; где указанные гетероцикл или гетероарил каждый независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d} .

9. Соединение по п.8, где R_9 представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один атом азота, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два атома азота, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота, где указанные гетероцикл или гетероарил каждый независимо является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем R_{11d} .

10. Соединение по п.8 или 9, где R_{11d} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, галоген- C_{1-6} алкил, оксо, $-OR_{12}$, $-CO_2R_{12}$, $-CONR_{12}R_{13}$ или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O, где R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил или C_{1-6} алкилокси- $-C_{1-6}$ алкил-.

11. Соединение по п.8, где R_9 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота, где указанный гетероарил является незамещенным или замещен заместителем R_{11d} .

12. Соединение по п.11, где R_{11d} представляет собой $-CONR_{12}R_{13}$, где R_{12} и R_{13} являются такими, как определено в п.1 или 2.

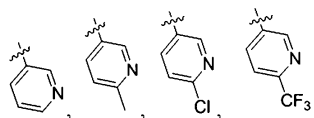
13. Соединение по п.12, где R_{12} представляет собой водород и R_{13} представляет собой C_3-C_8 -циклоалкил, незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{16} .

14. Соединение по п.13, где R_{13} представляет собой циклопропил, незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем R_{16} .

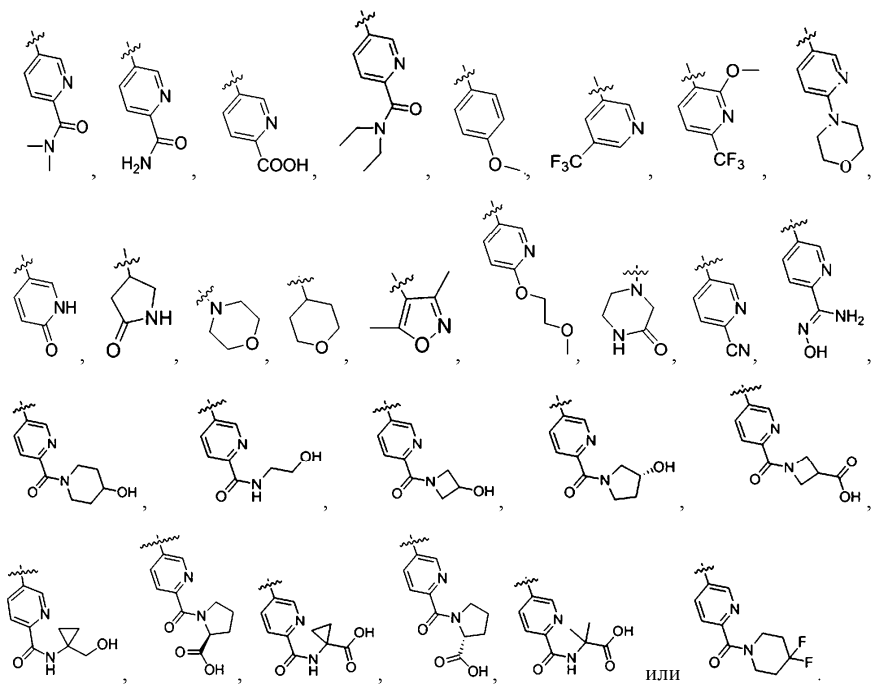
15. Соединение по п.12, где R_{12} и R_{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, независимо выбранный из -NH-, -O-, -S-, и указанное кольцо является незамещенным или замещено по меньшей мере одним заместителем R_{16} .

16. Соединение по любому из пп.13-15, где R_{16} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксильной группой, -ОН или $-CO_2H$.

17. Соединение по п.10, где R_{11d} представляет собой метил, трифторметил, хлор, N,N-диметиламинокарбонил, N,N-диэтиламинокарбонил, аминокарбонил, карбоксил, гидроксил, оксо, метокси или 2-метоксиэтокси.



18. Соединение по п.8, где R_9 представляет собой

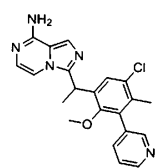


19. Соединение по любому из пп.1-18, где R_{10} представляет собой метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

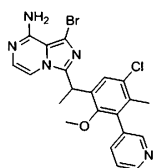
20. Соединение по п.19, где R_{10} представляет собой изопропокси.

21. Соединение по п.1 или 2, где соединение имеет (S)-конфигурацию в случае, когда R_3 и R_4 являются различными.

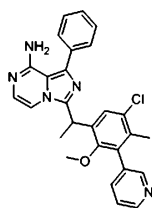
22. Соединение по п.1 или 2, представляющее собой:



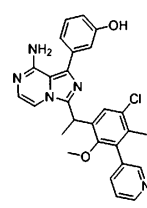
Соединение 1,



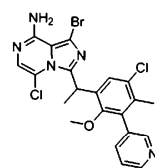
Соединение 2,



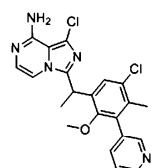
Соединение 3,



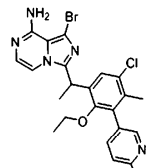
Соединение 4,



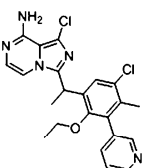
Соединение 5,



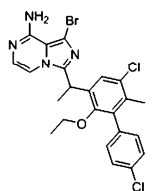
Соединение 6,



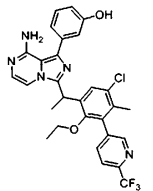
Соединение 7,



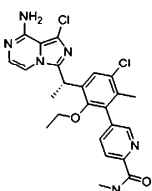
Соединение 8,



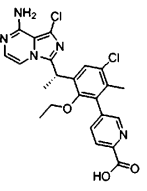
Соединение 9,



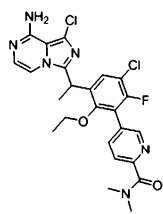
Соединение 10,



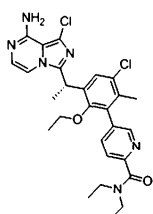
Соединение 11,



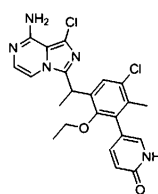
Соединение 12,



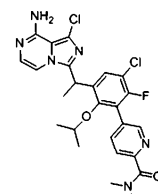
Соединение 13,



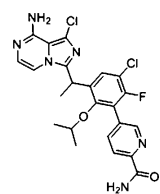
Соединение 14,



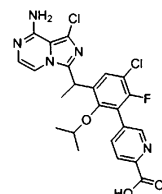
Соединение 15,



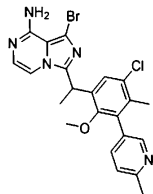
Соединение 16,



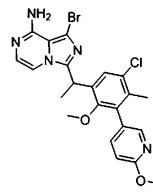
Соединение 17,



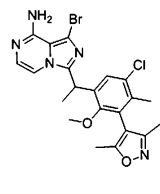
Соединение 18,



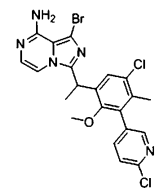
Соединение 19,



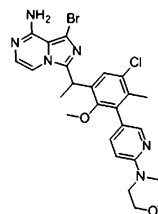
Соединение 20,



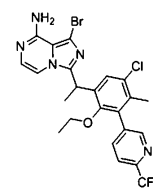
Соединение 21,



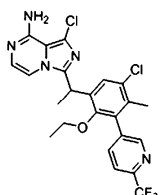
Соединение 22,



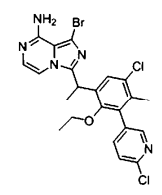
Соединение 23,



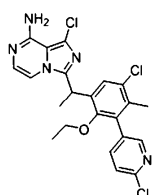
Соединение 24,



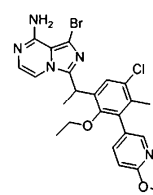
Соединение 25,



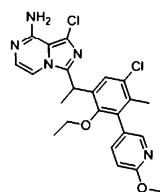
Соединение 26,



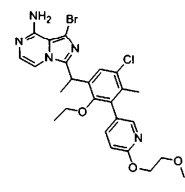
Соединение 27,



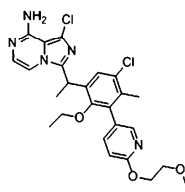
Соединение 28,



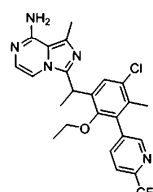
Соединение 29,



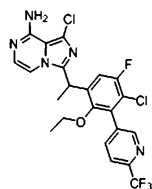
Соединение 30,



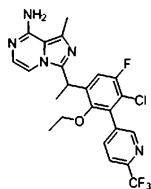
Соединение 31,



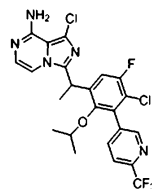
Соединение 32,



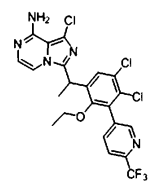
Соединение 33,



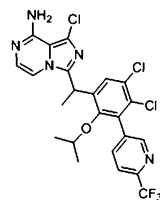
Соединение 34,



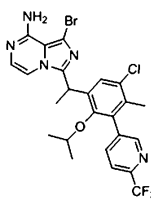
Соединение 35,



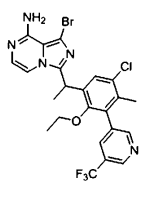
Соединение 36,



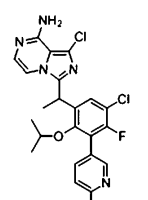
Соединение 37,



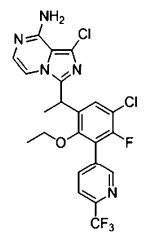
Соединение 38,



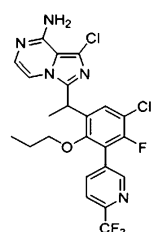
Соединение 39,



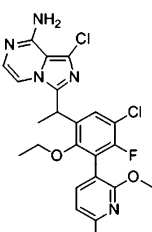
Соединение 40,



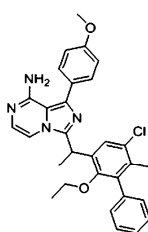
Соединение 41,



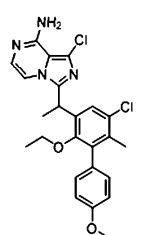
Соединение 42,



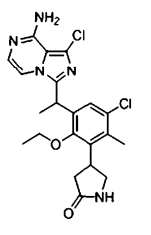
Соединение 43,



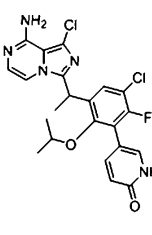
Соединение 44,



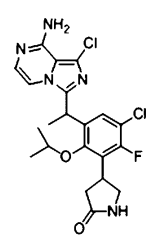
Соединение 45,



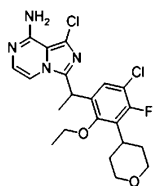
Соединение 46,



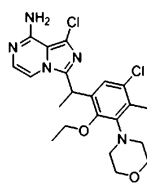
Соединение 47,



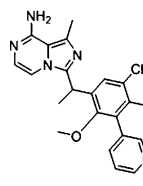
Соединение 48,



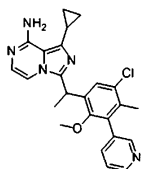
Соединение 49,



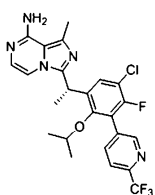
Соединение 51,



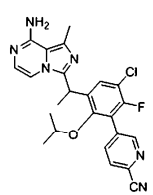
Соединение 52,



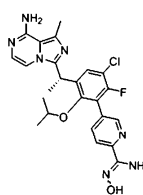
Соединение 53,



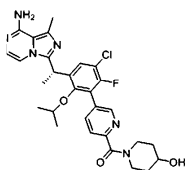
Соединение 58,



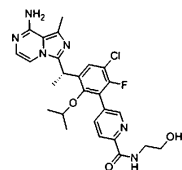
Соединение 59,



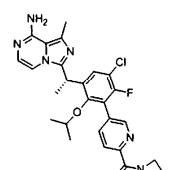
Соединение 60,



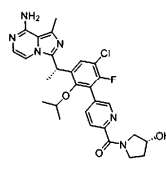
Соединение 61,



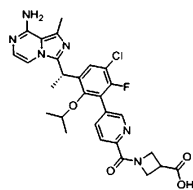
Соединение 62,



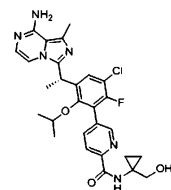
Соединение 63,



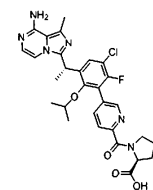
Соединение 64,



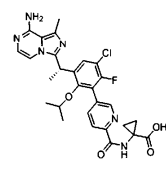
Соединение 65,



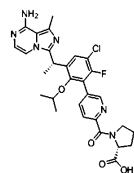
Соединение 66,



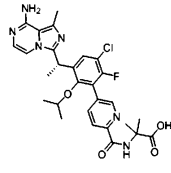
Соединение 67,



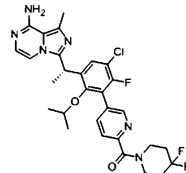
Соединение 68,



Соединение 69,



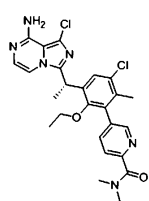
Соединение 70



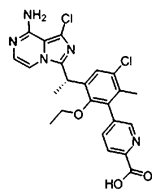
или Соединение 71

или его фармацевтически приемлемая соль.

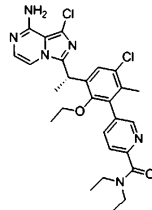
23. Соединение по п.1 или 2, представляющее собой



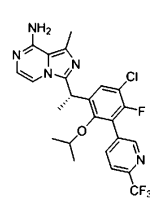
Соединение 11,



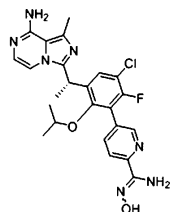
Соединение 12,



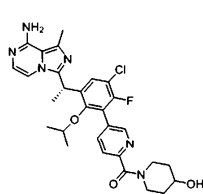
Соединение 14,



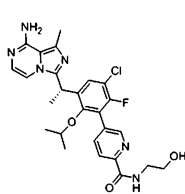
Соединение 58,



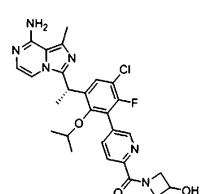
Соединение 60,



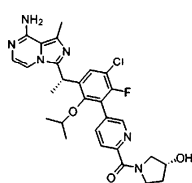
Соединение 61,



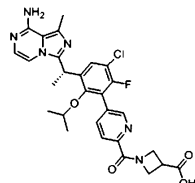
Соединение 62,



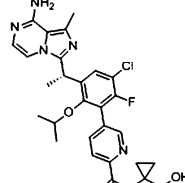
Соединение 63,



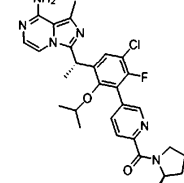
Соединение 64,



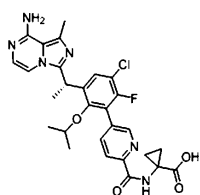
Соединение 65,



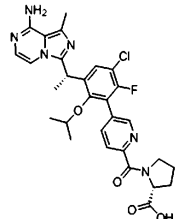
Соединение 66,



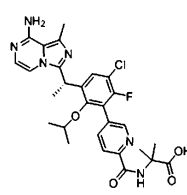
Соединение 67,



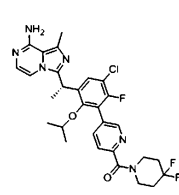
Соединение 68,



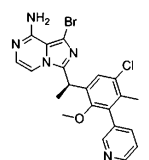
Соединение 69,



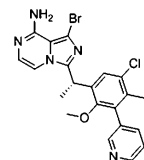
Соединение 70,



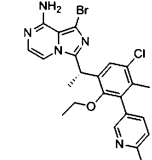
Соединение 71,



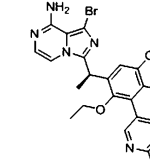
Соединение 2A,



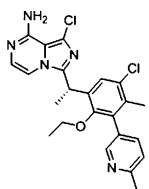
Соединение 2B,



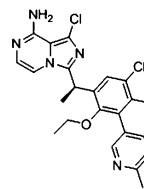
Соединение 7A,



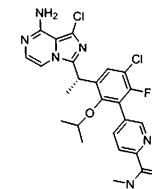
Соединение 7B,



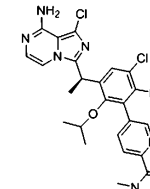
Соединение 8A,



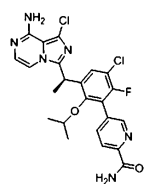
Соединение 8B,



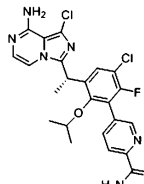
Соединение 16A,



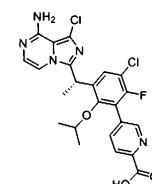
Соединение 16B,



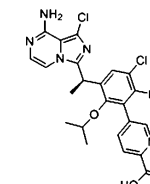
Соединение 17A,



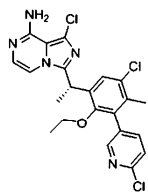
Соединение 17B,



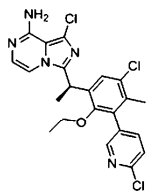
Соединение 18A,



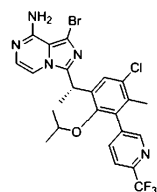
Соединение 18B,



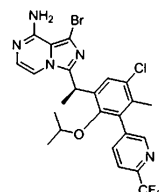
Соединение 27A,



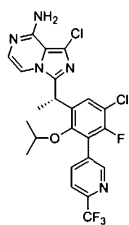
Соединение 27B,



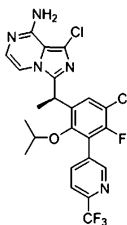
Соединение 38A,



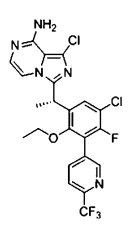
Соединение 38B,



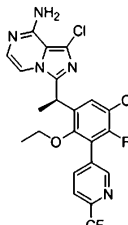
Соединение 40A,



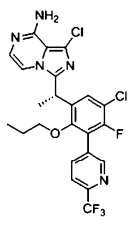
Соединение 40B,



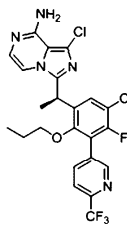
Соединение 41A,



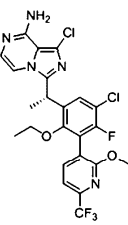
Соединение 41B,



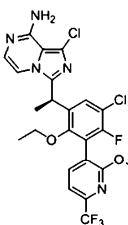
Соединение 42A,



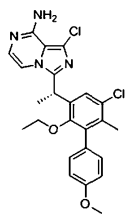
Соединение 42B,



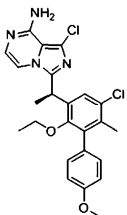
Соединение 43A,



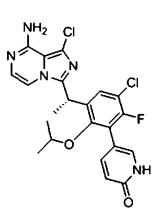
Соединение 43B,



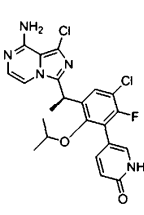
Соединение 45A,



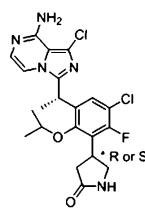
Соединение 45B,



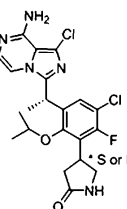
Соединение 47A,



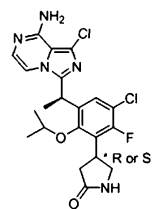
Соединение 47B,



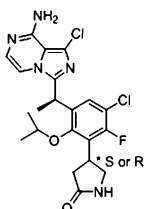
Соединение 48A,



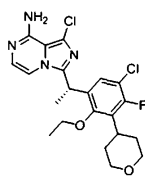
Соединение 48B,



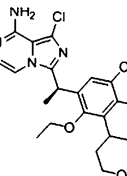
Соединение 48C,



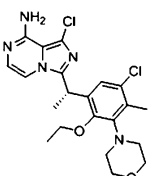
Соединение 48D,



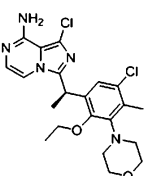
Соединение 49A,



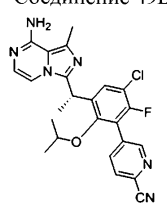
Соединение 49B,



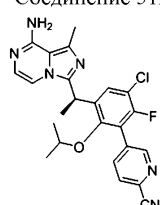
Соединение 51A,



Соединение 51B,



Соединение 59A



или Соединение 59B

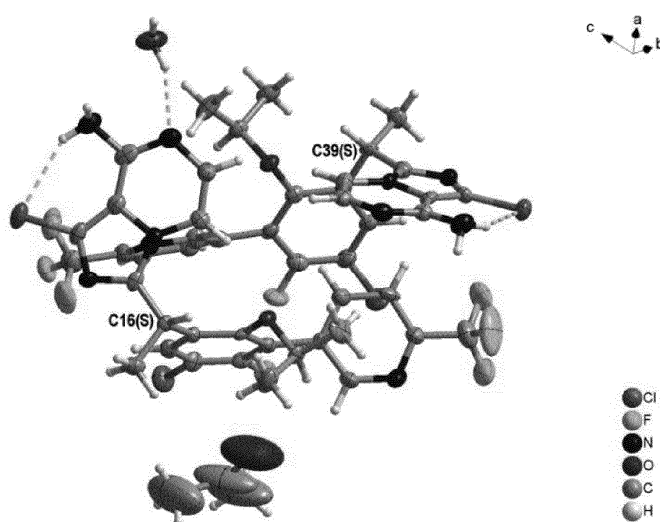
или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности PI3K δ , содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-23, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

25. Способ лечения или предупреждения расстройства или заболевания, выбранного из В-клеточной злокачественной опухоли, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака легких, меланомы, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита или рассеянного склероза, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-23, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ по п.25, где В-клеточная злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), фолликулярную лимфому, экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны или диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ).

27. Способ по п.25, где рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2