

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045434**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.24

(21) Номер заявки
202092082

(22) Дата подачи заявки
2019.03.07

(51) Int. Cl. **C07D 241/20** (2006.01)
C07D 241/28 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ АМИНОПИРАЗИНДИОЛА КАК ИНГИБИТОРЫ PI3Kγ**

(31) **62/640,276; 62/702,230; 62/745,873**

(32) **2018.03.08; 2018.07.23; 2018.10.15**

(33) **US**

(43) **2021.02.11**

(86) **PCT/US2019/021186**

(87) **WO 2019/226213 2019.11.28**

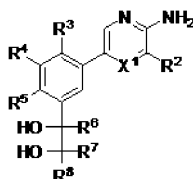
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Шепард Стейси, Комбс Эндрю П.,
Фалахатпишех Нику, Шао Лисинь
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-2013267521
US-A1-2010273764**

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I) или их фармацевтически приемлемым солям, которые представляют собой ингибиторы PI3Kγ, пригодные для лечения таких нарушений как аутоиммунные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

045434 B1

045434 B1

Область техники

В настоящем изобретении предлагаются соединения аминопиразиндиола, которые модулируют активность фосфоинозитидных 3-киназ-гамма (PI3K γ) и пригодны для лечения заболеваний, связанных с активностью PI3K γ , включающих, например, аутоиммунные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

Уровень техники

Фосфоинозитидные 3-киназы (PI3K) принадлежат к большому семейству липидных сигнализующих киназ, которые фосфорилируют фосфоинозитиды в положении D3 кольца инозита (Cantley, Science, 2002, 296(5573): 1655-7). PI3K подразделяют на три класса (класс I, II и III) в соответствии с их структурой, регуляцией и субстратной специфичностью. Класс I PI3K, которые включает PI3K α , PI3K β , PI3K γ и PI3K δ , представляет семейство с двойной специфичностью липид- и протеинкиназ, которые катализируют фосфорилирование фосфатидилинозит-4,5-бисфосфата (PIP₂), обеспечивая увеличение содержания фосфатидилинозит-3,4,5-трифосфата (PIP₃). PIP₃ функционирует в качестве вторичного посредника, который регулирует ряд клеточных процессов, включающих рост, выживание, адгезию и миграцию. Все четыре изоформы PI3K класса I существуют в виде гетеродимера, состоящего из каталитической субъединицы (p110) и сильно ассоциированной регуляторной субъединицы, которая управляет их экспрессией, активацией и внутриклеточной локализацией. PI3K α , PI3K β , и PI3K δ ассоциированы с регуляторной субъединицей, известной как p85, и активируются ростовыми факторами и цитокинами посредством тирозинкиназозависимого механизма (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62), тогда как PI3K γ ассоциируется с двумя регуляторными субъединицами (p101 и p84), и ее активация инициируется активацией сопряженных с G-белком рецепторов (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3K α и PI3K β экспрессируются повсеместно. В противоположность этому, PI3K γ и PI3K δ преимущественно экспрессируются в лейкоцитах (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4): 194-204).

Экспрессия PI3K γ , главным образом, ограничена кроветворной системой, хотя она также может выявляться на низком уровне в эндотелии, сердце и головном мозге. Нокаут PI3K γ или нокин функционально неактивной киназы сохраняет нормальное и фертильное состояние мышей и не вызывает никаких явных неблагоприятных фенотипов. Анализ на клеточном уровне показывает, что PI3K γ необходима для продуцирования индуцированных GPCR-лигандом PtdIn (3,4,5)P₃, хемотаксиса и респираторного взрыва в нейтрофилах. PI3K γ -нулевые макрофаги и дендритные клетки проявляют сниженную миграцию в направлении различных хемоаттрактантов. Т-клетки, дефицитные по PI3K γ , показывают нарушенную продукцию цитокинов в ответ на стимуляцию анти-CD3 антителом или Con A. PI3K γ , функционирующая по каскаду после аденозинового рецептора A_{2A}, является критически важной для непрерывной дегрануляции тучных клеток, индуцированной перекрестным связыванием FC ϵ RI с IgE. PI3K γ также важна для выживаемости эозинофилов (Ruckle et al., Nat. Rev. Drug Discovery, 2006, 5, 903-918).

Благодаря своему уникальному профилю экспрессии и клеточным функциям была исследована потенциальная роль PI3K γ в различных моделях аутоиммунных и воспалительных заболеваний с генетическими и фармакологическими инструментами. В моделях астмы и аллергии мыши PI3K γ ^{-/-} или мыши, получавшие лечение с помощью ингибитора PI3K γ , показали дефективную способность выявлять контактную гиперчувствительность и реакции гиперчувствительности замедленного типа. В этих моделях показано, что PI3K γ имеет важное значение для рекрутирования нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути и для дегрануляции тучных клеток (см. например, Laffargue et al., Immunity, 2002, 16, 441-451; Prete et al., The EMBO Journal, 2004, 23, 3505-3515; Pinho et al., L. Leukocyte Biology, 2005, 77, 800-810; Thomas et al., Eur. J. Immunol. 2005, 35, 1283-1291; Doukas et al., J. Pharmacol. Exp Ther. 2009, 328, 758-765).

В двух различных моделях острого панкреатита генетическая абляция PI3K γ значительно снизила степень повреждения/некроза ацинарных клеток и нейтрофильной инфильтрации без какого-либо влияния на секреторную функцию выделенных ацинарных клеток поджелудочной железы (Lupia et al., Am. J. Pathology, 2004, 165, 2003-2011). PPI3K γ ^{-/-} мыши в значительной мере защищены в четырех различных моделях ревматоидного артрита (CIA, α -CII-IA, сывороточного переноса K/BxN и трансгенного TNF), и ингибирование PI3K γ подавляло прогрессирование воспаления и повреждения суставов в моделях CIA и α -CII-IAA (см., например, Camps et al., Nat. Medicine, 2005, 11, 939-943; Randis et al., Eur. J. Immunol, 2008, 38, 1215-1224; Hayer et al., FASEB J., 2009, 23, 4288-4298). В мышинной модели MRL-lpr системной красной волчанки человека ингибирование PI3K γ снижало гломерулонефрит и продлевало продолжительность жизни (Barber et al., Nat. Medicine, 2005, 9, 933-935).

Существует подтверждение, свидетельствующее о том, что хроническое воспаление, вызванное инфильтрацией миелоидных клеток, является ключевым элементом при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (AD) (Giri et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury et al., Nat. Med., 2007, 13, 432-438). В соответствии с этим предложением показано, что ингибирование PI3K γ ослабляет индуцированное A β (1-40) накопление активированных астроцитов и микроглии в гиппокампе и предотвращает пептидоиндуцированные когнитивные дефициты и

синаптическую дисфункцию в мышинной модели AD (Passos et al., Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501). Показано также, что дефицит или ингибирование PI3K γ замедляет проявление и ослабляет симптомы в экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у мышей, мышинной модели рассеянного склероза человека, который является другой формой нейродегенеративного заболевания (см., например, Rodrigues et al., J. Neuroimmunol. 2010, 222, 90-94; Berod et al., Euro. J. Immunol. 2011, 41, 833-844; Comerford et al., PLOS one, 2012, 7, e45095; Li et al., Neuroscience, 2013, 253, 89-99).

Хроническое воспаление было официально признано одной из отличительных черт многих различных видов рака. Соответственно, селективные противовоспалительные лекарственные средства представляют новый класс противораковых видов терапии (Hanahan and Weinberg, Cell, 2011, 144, 646-674). Поскольку сообщалось, что PI3K γ опосредует множество воспалительных процессов, была также исследована ее роль в качестве иммунной онкологической мишени. В недавнем исследовании сообщается, что дефицит PI3K γ подавлял опухолевый рост в сингенетических моделях рака легкого, рака поджелудочной железы и меланомы (LLC, PAN02 и B16). Дефицит или подавление PI3K γ также ингибирует опухолевый рост в модели спонтанного рака молочной железы (Schmid et al., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). В дополнительном исследовании сообщается, что дефицит PI3K γ был способен смягчать воспаление и опухолевый рост у мышей с ассоциированным с колитом раком толстой кишки (Gonzalez-Garcia et al., Gastroenterology, 2010, 138, 1373-1384). Подробный механистический анализ показывает, что инфильтрация опухоли CD11b⁺ миелоидными клетками может вызывать протуморогенное воспаление в местах расположения опухолей, и PI3K γ в миелоидных клетках оказывает решающее значение в опосредованном сигнализировании различных хемоаттрактантов для привлечения клеток к опухоли (Schmid et al., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). Другие исследования показывают, что PI3K γ также необходима для дифференцировки наивных миелоидных клеток в макрофаги M2 в опухолевых расположениях. Макрофаги M2 стимулируют опухолевый рост и прогрессирование путем секретирования таких иммуносупрессорных факторов, как аргиназа 1, которая истощает опухолевое микроокружение аргинина, тем самым способствуя гибели T-клеток и подавлению NK-клеток (Schmidt et al., Cancer Res. 2012, 72 (Suppl 1: Abstract, 411; Kaneda et al., Cancer Res., 74 (Suppl 19: Abstract 3650)).

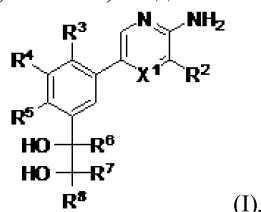
В дополнение к своей потенциальной роли в стимулировании протуморогенного микроокружения PI3K γ может непосредственно участвовать в функционировании раковых клеток. Сообщали, что PI3K γ требуется для передачи сигналов от ассоциированного с саркомой Капоши кодированного герпесвирусом онкогена vGPCR и опухолевого роста в мышинной модели саркомы (Martin et al., Cancer Cell, 2011, 19, 805-813). Предполагали также, что PI3K γ требуется для роста T-ALL (Subramanjam et al., Cancer Cell, 2012, 21, 459-472), клеток PDAC и HCC (Falasca and Maffucci, Frontiers in Physiology, 2014, 5, 1-10). Более того, в обзоре драйверных мутаций при раке поджелудочной железы обнаружено, что ген PI3K γ имеет второй по величине балл предполагаемой драйверной мутации (R839C) среди набора генов, ранее не идентифицированных как драйверов при раке поджелудочной железы (Carter et al., Cancer Biol. Ther. 2010, 10, 582-587).

Наконец, сообщалось, что PI3K γ также обеспечивает защиту экспериментальным животным в различных моделях сердечно-сосудистых заболеваний. Например, недостаток PI3K γ может сокращать вызванное ангиотензином сокращение гладких мышц и, поэтому, защищает мышей от вызванного ангиотензином повышенного давления (Vecchione et al., J. Exp. Med., 2005, 201, 1217-1228). В животных моделях интенсивного инфаркта миокарда подавление PI3K γ обеспечивает мощную кардиопротекцию, снижая развитие инфаркта и сохраняя функцию миокарда (Doukas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 19866-19871).

По этим причинам существует необходимость в разработке новых ингибиторов PI3K γ , которые могут использовать для лечения таких заболеваний, как рак, аутоиммунные нарушения, а также воспалительные и сердечно-сосудистые заболевания. Это изобретение направлено на эту и другие необходимые цели.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к, inter alia, соединениям формулы (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемым солям, в которых структурные элементы определены в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы ингибирования активности киназы PI3K γ , включающие приведение в контакт данной киназы с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с аномальной экспрессией или активностью киназы PI3K γ у пациента, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

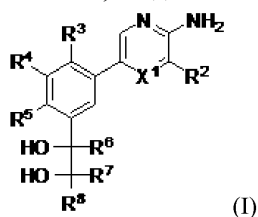
В настоящем изобретении дополнительно предлагается соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается применение соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для использования в любом из способов, описанных в данном документе.

Подробное описание изобретения

Соединения.

Настоящее изобретение относится к, *inter alia*, соединениям формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

X¹ представляет собой N;

R² выбран из C(O)NR^{c1}R^{d1};

R³, R⁴ и R⁵ каждый независимо выбран из H и C₁₋₆алкила, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D;

R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо выбран из H, D, C₁₋₆алкила и C₁₋₆галогеналкила;

каждый R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₃₋₁₀циклоалкила и 5-6 членного гетероциклоалкила, содержащего 1 гетероатом O, причем C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил 5-6 членный гетероциклоалкил из R^{c1} и R^{d1} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^A;

или любой R^{c1} и R^{d1}, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую 1, 2, 3, или 4 гетероатомных кольцевых представителя, независимо выбранные из N, O, S и B, причем 5-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A;

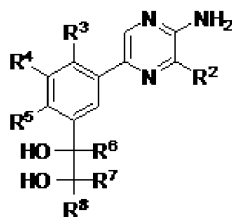
каждый R^A независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CN и OR^{a4}, причем C₁₋₆алкил из R^A, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^D;

каждый R^{a4} выбран из H;

каждый R^D выбран из OR^{a5};

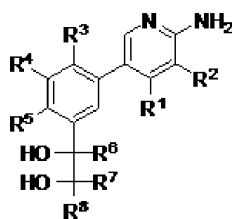
каждый R^{a5} выбран из H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; и каждый R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6 членного гетероциклоалкила, содержащего 1 гетероатом O, причем C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 5-6 членный гетероциклоалкил из R^{c1} и R^{d1} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членную гетероциклоалкильную группу, причем 5-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; и

R^{c1} представляет собой H; и

R^{d1} выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 5-7 членный гетероциклоалкил из R^{c1} и R^{d1} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членную гетероциклоалкильную группу, причем 5-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; и

R^{c1} представляет собой H; и

R^{d1} выбран из этила, пропила, изопропила, бутила, терт-бутила, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло[2.1.1]гексанила, бицикло[2.2.1]гептанила, метил-циклопропила, метил-циклобутила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, причем этил, пропил, изопропил, терт-бутил, циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, метил-циклопропил, метил-циклобутил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил из R^{d1} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, причем пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A .

В некоторых вариантах осуществления изобретения

R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; и

R^{c1} представляет собой H; и

R^{d1} выбран из этила, пропила, изопропила, терт-бутила, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло[2.1.1]гексанила, бицикло[2.2.1]гептанила, метил-циклопропила, метил-циклобутила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, причем этил, пропил, изопропил, терт-бутил, циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, метил-циклопропил, метил-циклобутил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил из R^{d1} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, причем пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} представляет собой H;

R^{d1} выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероциклоалкил из R^{c1} и R^{d1} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членную гетероциклоалкильную группу, причем 5-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ; и

каждый R^A независимо выбран из, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN и OR^{a4} , причем C_{1-6} алкил из R^A необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^D .

В некоторых вариантах осуществления изобретения

R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} представляет собой H;

R^{d1} выбран из этила, пропила, изопропила, бутила, терт-бутила, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло[2.1.1]гексанила, бицикло[2.2.1]гептанила, метил-циклопропила, метил-циклобутила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила причем этил, пропил, изопропил, терт-бутил,

циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, метил-циклопропил, метил-циклобутил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил из R^{d1} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, причем пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ; и

каждый R^A независимо выбран из метила, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN и OH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} представляет собой H;

R^{d1} выбран из этила, пропила, изопропила, терт-бутила, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло[2.1.1]гексанила, бицикло[2.2.1]гептанила, метил-циклопропила, метил-циклобутила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, причем этил, пропил, изопропил, терт-бутил, циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, метил-циклопропил, метил-циклобутил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил из R^{d1} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, причем пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ; и

каждый R^A независимо выбран из метила, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN и OH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$; R^{c1} представляет собой H; и R^{d1} выбран из 4-гидоксибицикло[2.2.1]гептанила и тетрагидропиранила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} алкил, 5-6 членный гетероциклоалкил из R^{c1} и R^{d1} , каждый необязательно замещен 1, 2, 3 независимо выбранными заместителями R^A ; и

каждый R^A независимо выбран из OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^A независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^{a4} , причем C_{1-6} алкил из R^A каждый необязательно замещен 1, 2 независимо выбранными заместителями R^D ;

каждый R^{a4} выбран из H; и

каждый R^D независимо выбран из OH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^A независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^A представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^A независимо выбран из C_{1-6} алкила и OR^{a4} , причем C_{1-6} алкил из R^A каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными группами R^D ; и каждый R^D необязательно выбран из OR^{a5} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^A независимо выбран из метила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 выбран из H, C_{1-6} алкила, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой метил или CD_3

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой CD_3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, причем каждый галоген представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой H, CH_2F , CHF_2 или CF_3

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 выбран из CF_3 , CCl_3 , CF_2H , CCl_2H , CFH_2 , $CClH_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, причем каждый галоген представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, при-

чем каждый галоген представляет собой Cl.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 выбран из CH_2F , CHF_2 , CF_3 и CF_2CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой CH_2F , CHF_2 или CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой CH_2F .

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой CHF_2 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой CF_2CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 представляет собой H, D или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 представляет собой H, D или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 представляет собой H.

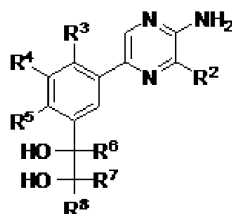
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления R^7 и R^8 каждый представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^D независимо выбран из HOR^{a5} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{a5} независимо выбран из H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления

X^1 представляет собой N;

R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} представляет собой H;

R^{d1} выбран из этила, пропила, изопропила, терт-бутила, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло[2.1.1]гексанила, бицикло[2.2.1]гептанила, метил-циклопропила, метил-циклобутила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, причем этил, пропил, изопропил, терт-бутил, циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, метил-циклопропил, метил-циклобутил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил и тианил из R^{d1} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, причем пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

каждый R^A независимо выбран из, метила, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-OCH_3$, $-CH_2OH$, CN и OH;

R^3 выбран из H, метила и CD_3 ;

каждый R^4 и R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из CH_2F , CHF_2 и CF_3 ; и

каждый R^7 и R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления,

X^1 представляет собой N;

R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D;

R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^A независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^{a4} , причем C_{1-6} алкил из R^A каждый необязательно замещен 1, 2, 3 независимо выбранными заместителями R^D ;

каждый R^{a4} выбран из H; и

каждый R^D независимо выбран из OH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбрано из

2-(3-(5-Амино-6-(1-(метил-d₃)-1*H*-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(1*H*-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(3-метилизоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(изотиазол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(изотиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-амино-6-(3-метилизотиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-амино-6-(2-метилтиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(оксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(1*H*-пиразол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(5-Амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

3-амино-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил- d_3)фенил)-*N*-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксибутан-2-ил)фенил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамида;

2-(3-(5-амино-6-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диола;

2-(3-(5-амино-6-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диола;

3-амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидрокси-3-метилбутан-2-ил)фенил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамида;

2-(3-(5-амино-6-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)сульфонил)азетидин-3-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

(3-(3-амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)циклобутил(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона;

3-амино-*N*-((1*S*,3*R*)-3-цианоциклобутил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((*S*)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-*N*-((1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((*S*)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-*N*-((*транс*)-3-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((*S*)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-*N*-((1*S*,3*R*)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((*S*)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-*N*-((1*S*,3*R*)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((*S*)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

(*S*)-3-амино-*N*-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

(*S*)-3-амино-*N*-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-*N*-((*S*)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((*S*)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

(S)-3-амино-N-(2-циано-2-метилпропил)-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

(S)-3-амино-N-(4-гидоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-N-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

(S)-3-амино-N-(4-гидоксибицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразин-2-карбоксамида;

(S)-3-амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)пиразин-2-карбоксамида;

(S)-3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамида;

(S)-3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-гидоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиразин-2-карбоксамида;

(3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-ил)((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанона;

(S)-3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-изопропилпиразин-2-карбоксамида;

3-амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамида и

2-(3-(5-амино-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

или его энантиомера, диастереомера или таутомера;

или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (S)-энантиомер одного из предшествующих соединений или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (R)-энантиомер одного из предшествующих соединений или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения изобретение включает все стереоизомеры вышеупомянутых соединений.

Следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах настоящего описания описаны заместители дивалентной связи. Это специально предназначено для того, чтобы каждый заместитель дивалентной связи включал в себя как прямую, так и обратную формы связывающего заместителя. Например, -NR(CR'R")_n- включает в себя как -NR(CR'R")_n-, так и -(CR'R")_nNR-. Если структура явно требует связывающей группы, под переменными Маркуша, перечисленными для этой группы, понимаются связывающие группы.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, обычно описывает количество кольцеобразующих атомов во фрагменте, причем количество кольцеобразующих атомов равно n. Например, пиперидин представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца, и 1,2,3,4-тетрагидро-нафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

Используемая в данном документе, фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный

или замещенный. Заместители выбраны независимо, и замещение может находиться в любом химически доступном положении. Используемый в данном документе термин "замещение" означает, что атом водорода представляет удален и замещен заместителем. Один двухвалентный заместитель, например оксо, могут замещать двумя атомами водорода. Следует понимать, что замещение на данном атоме ограничено валентностью.

Используемая в данном документе фраза "каждый 'вариабельный' независимо выбран из" означает по существу то же, что и при "при каждом появлении 'вариабельный' выбран из".

Во всех определениях термин " C_{n-m} " показывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и указывают количество углеродов. Примеры включают C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-6} и т.п.

Используемый в данном документе термин " C_{n-m} алкил", применяемый самостоятельно или в сочетании с другим термином, относится к насыщенную углеродной группе, которая может быть неразветвленноцепочечной или разветвленной, содержащей от n до m углеродов. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, такие химические группы как метил (Me), этил (Et), n -пропил (n -Pr), изопропил (iPr), n -бутил, трет-бутил, изобутил,бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, n -пентил, 3-пентил, n -гексил, 1,2,2-триметилпропил и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

Используемый в данном документе " C_{n-m} алкенил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более двойных углерод-углерод связей и содержащей от n до m углеродов. Примеры алкениловых групп включают в себя, но не ограничиваются ими, этенил, n -пропенил, изопропенил, n -бутенил, втор-бутенил и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Используемый в данном документе " C_{n-m} алкинил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более тройных углерод-углерод связей и содержащей от n до m углеродов. Пример алкинильных групп включает в себя, но не ограничивается ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин " C_{n-m} алкокси", применяемый самостоятельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил, причем алкильная группа содержит от n до m углеродов. Пример алкокси групп включает, но не ограничивается ими, метокси, этокси, пропокси (например, n -пропокси и изопропокси), бутокси (например, n -бутокси и трет-бутокси) и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин "амино" относится к группе формулы $-NH_2$.

Используемый в данном документе термин "арил", применяемый самостоятельно или в сочетании с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (например, содержащей 2, 3 или 4 конденсированных кольца). Термин " C_{n-m} арил" относится к арильной группе, имеющей от n до m кольцевых атомов углерода. Арильные группы включать в себя, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа содержит от 5 до 14 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа содержит от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил.

Используемый в данном документе "галоген" относится к F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F или Br. В некоторых вариантах осуществления изобретения, галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой Cl.

Используемый в данном документе " C_{n-m} галогеналкокси" относится к группе формулы -О-галогеналкил, содержащей от n до m атомов углерода. Пример галогеналкокси групп включает OCF_3 и $OSCHF_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкокси группа представляет собой только фторированную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин " C_{n-m} галогеналкил", применяемый самостоятельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одного галогенового атома до $2s+1$ галогеновых атомов, которые могут быть одинаковыми или разными, где " s " представляет собой количество атомов углерода в данной алкильной группе, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа представляет собой только фторированную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Пример галогеналкильных групп включает CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 и т.п.

Используемый в данном документе термин " C_{n-m} алкил" относится к группе формулы $-NH(алкил)$,

Используемый в данном документе термин "карбонил", применяемый самостоятельно или в сочетании с другими терминами, относится к -C(O)-группе.

Используемый в данном документе термин "циано-C₁₋₆алкил" относится к группе формулы -(C₁₋₆алкилен)-CN.

Используемый в данном документе термин "НО-C₁₋₆алкил" относится к группе формулы -(C₁₋₆алкилен)-ОН.

Используемый в данном документе термин "НО-C₁₋₃алкил" относится к группе формулы -(C₁₋₃алкилен)-ОН.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил" относится к группе формулы -(C₁₋₆алкилен)-O(C₁₋₃алкил).

Используемый в данном документе термин "C₁₋₆алкокси-C₁₋₃алкил" относится к группе формулы -(C₁₋₆алкилен)-O(C₁₋₃алкил).

Используемый в данном документе термин "карбокси" относится к группе формулы -C(O)ОН.

Используемый в данном документе термин "ди(C_{n-m} алкил)амино" относится к группе формулы -N(алкил)₂, где две алкильные группы, каждая независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин "ди(C_{n-m} алкил)карбамил" относится к группе формулы -C(O)N(алкил)₂, где две алкильные группы, каждая независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин "аминокарбонилокси" относится к группе формулы -OC(O)NH₂.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₃алкилкарбонилокси" относится к группе формулы -OC(O)(C₁₋₃алкил).

Используемый в данном документе термин "C₁₋₃алкилкарбонилокси" относится к группе формулы -OC(O)NH(C₁₋₃алкил).

Используемый в данном документе термин "ди(C₁₋₃алкил)аминокарбонилокси" относится к группе формулы -OC(O)N(C₁₋₃алкил)₂, где две алкильные группы содержит, каждая независимо, от 1 до 3 атомов углерода.

Используемый в данном документе "циклоалкил" относится к неароматическим циклическим углеводородам, содержащим циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы, спироциклы и мостиковые кольца (например, мостиковую бициклоалкильную группу). Кольцеобразующие атомы углерода циклоалкильной группы необязательно могут замещаться оксо или сульфидо (например, C(O) или C(S)). В определение циклоалкила включены также фрагменты, содержащие одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильными производными циклопентана, циклогексана и т.п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцообразующий атом, включая кольцообразующий атом конденсированного ароматического кольца. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 кольцообразующих углеродов (т.е. C₃₋₁₄). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C₃₋₁₄ моноциклический или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C₃₋₇ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C₄₋₇ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C₄₋₁₀ спироцикл или мостиковый циклоалкил (например, мостиковую бициклоалкильную группу). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, кубан, адамантан, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, спиро[3.3]гептанил и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Используемый в данном документе "гетероарил" относится к моноциклическому или полициклическому (например, содержащему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере одного гетероатомного кольцевого представителя, выбранного из N, O, S и В, причем любое кольцо, образованное N, необязательно представляет собой N-оксидную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3, или 4 гетероатомных кольцевых представителя, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления изобретения любой кольцообразующий N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой 5-10 членный моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых представителя, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления

изобретения гетероарил представляет собой 5-14 членный моноциклический или бициклический гетероарил, или трициклический гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых представителя, независимо выбранных из N, O, и S. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой 5-10 членный моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых представителя, независимо выбранных из N, O, и S. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатомных кольцевых представителя, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа содержит от 3 до 14, от 4 до 14, от 3 до 7 или от 5 до 6 кольцообразующих атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа содержит от 1 до 4 кольцообразующих гетероатомов, от 1 до 3 кольцообразующих гетероатомов, от 1 до 2 кольцообразующих гетероатомов или 1 кольцообразующий гетероатом. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного кольцевого представителя, гетероатом может быть тем же или другим. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, пиррол, пиазол, азолил, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, фуран, тиофен, триазол, тетразол, тиадиазол, хинолин, изохинолин, индол, бензотиафен, бензофуран, бензизоксазол, имидазо[1,2-*b*]тиазол, пурин, триазин, тиено[3,2-*b*]пиридин, имидазо[1,2-*a*]пиридин, 1,5-нафтиридин, 1Н-пиазоло[4,3-*b*]пиридин и т.п.

Пятичленный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, содержащую пять кольцообразующих атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) кольцообразующих атомов независимо выбраны из N, O, S или В. Примером пятичленных кольцообразующих гетероариллов являются тиенил, фурил, пирроил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и 1,2-дигидро-1,2-азаборин.

Шестичленный гетероарил представляет собой гетероарильную группу с кольцом, содержащим шесть кольцообразующих атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) кольцообразующих атомов независимо выбраны из N, O, S или В. Примером шестичленных кольцевых гетероариллов являются пиридил, пиазинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

Используемый в данном документе "гетероциклоалкил" относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, содержащим по меньшей мере один неароматическое кольцо (насыщенное или частично ненасыщенное), где один или более кольцообразующих атомов углерода замещены гетероатомом, выбранным из N, O, S и В, и где кольцообразующие атомы углерода и гетероатомы могут необязательно замещаться одним или более оксо или сульфидом (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂ и т.д.). Гетероциклоалкильные группы включают в себя моноциклические и полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. Включенные в гетероциклоалкил представляют собой моноциклические и полициклические 3-14- или 4-14- или 3-12- или 4-12-, или 3-10-, или 4-10- или 3-7- или 4-7- или 5-6-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать в себя спироциклы и мостиковые кольца (например, 5-14 членное мостиковое би-гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено с помощью от 0 до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O, S и В). Гетероциклоалкильная группа может присоединяться посредством кольцообразующего атома углерода или кольцообразующего гетероатома. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей.

В определение гетероциклоалкила включены также фрагменты, которые содержат одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азапина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться посредством любого кольцообразующего атома, включающего кольцообразующий атом конденсированного ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 14 кольцообразующих атомов, от 4 до 14 кольцообразующих атомов, от 3 до 7 кольцообразующих атомов или от 5 до 6 кольцообразующих атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 4-6 членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и В, и содержащий один или более окисленных кольцевых представителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил представляет собой моноциклический или бициклический 4-10 членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и В, и содержащий один или более окисленных кольцевых представителей.

Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиазил, тетрагидропиаин, оксетанил, ацетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагид-

рофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепазил, бензазапен, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, азабицикло[3.1.0]гексанил, диазабицикло[3.1.0]гексанил, оксабицикло[2.1.1]гексанил, азабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, диазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, оксабицикло[2.2.2]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, азаадамантил, диазаадамантил, окса-адамантил, азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, окса-азаспиро[3.3]гептанил, азаспиро[3.4]октанил, диазаспиро[3.4]октанил, окса-азаспиро[3.4]октанил, азаспиро[2.5]октанил, диазаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.4]нонанил, диазаспиро[4.4]нонанил, окса-азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.4]нонанил, окса-диазаспиро[4.4]нонанил и т.п.

Используемый в данном документе, "C_{o-p} циклоалкил-C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы циклоалкил-алкилен-, где циклоалкил содержит от о до р атомов углерода, и алкиленовая связывающая группа содержит от n до m атомов углерода.

Используемый в данном документе "C_{o-p} арил-C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы арил-алкилен-, где арил содержит от о до р атомов углерода, и алкиленовая связывающая группа содержит от n до m атомов углерода.

Используемый в данном документе "гетероарил-C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы гетероарил-алкилен-, где алкиленовая связывающая группа содержит от n до m атомов углерода.

Используемый в данном документе "гетероциклоалкил-C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкилен-, где алкиленовая связывающая группа содержит от n до m атомов углерода.

В определенных местах определения или варианты осуществления относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т.д.). Если не указано иное, эти кольца могут прикрепляться к любому члену кольца при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может присоединяться в любом положении кольца, в то время как пиридина-3-ильное кольцо присоединяется в 3-положении.

Используемый в данном документе термин "оксо" относится к атому кислорода (т.е. =O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу, когда он присоединен к углероду (например, C=O или C(O)) или присоединен к гетероатому азота или серы, образующему нитрозо-, сульфонильную или сульфонильную группу.

Используемый в данном документе термин "независимо выбранный из" означает, что каждое появление переменного или заместителя, например R^M или R^A, независимо выбрано при каждом появлении из прилагаемого перечня.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметрическими (например, иметь один или более стереоцентров). Подразумевают все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему описанию, содержащие асимметрично замещенные атомы углерода, могут выделять в оптически активной или рацемической форме. Методы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных веществ известны в данной области техники, например путем разделения рацемических смесей или стереоселективного синтеза. Многие геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и тому подобного могут присутствовать и в описанных в данном документе соединениях, и в настоящем изобретении рассматриваются все такие стабильные изомеры. Описаны цис и транс геометрические изомеры соединений по настоящему описанию, и они могут выделяться как смесь изомеров или как отдельные изомерные формы. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет (R)-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет (S)-конфигурацию. Предложенные в данном документе формулы (например, формулы (I) и т.д.) включают стереоизомеры соединений.

Разделение рацемических смесей соединений могут осуществлять любым из многочисленных известных в данной области техники методов. Примером метода является дробная рекристаллизация с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими растворителями для методов дробной рекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как R-камфорсульфоновая кислота. К другим разделяющим веществам, пригодным для методов дробной кристаллизации, относятся стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (например, S и R формы, или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексиэтилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

Разделение рацемических смесей могут также осуществлять элюированием на колонке, наполненной оптически активным разделяющим веществом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящую композицию растворителей для элюирования может определить специалист в данной области техники.

Предложенные в данном документе соединения также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате обмена одиночной связи с соседней двойной связью вместе с

сопутствующей миграцией протона. К таутомерным формам относятся прототропные таутомеры, представляющие собой состояния изомерного протонирования, имеющие одну и ту же эмпирическую формулу и суммарный заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетона-энола, пары амид-имидной кислоты, пары лактама-лактама, пары энамина-имина и кольцевые формы, в которых протон может занимать два и более положений гетероциклической системы, например 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, 2-гидроксипиридин и 2-пиридон, а также 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически фиксироваться в одной форме путем соответствующей замены.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут обнаруживать вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или их могут выделять.

В некоторых вариантах осуществления изобретения получение соединений может вовлекать добавление кислот или оснований для воздействия, например, катализатора желаемой реакции или образования солевых форм, таких как кислотно-аддитивные соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения или их соли являются по существу выделенными. Под "по существу выделенным" понимается соединение по меньшей мере частично или по существу отделенное от среды, в которой оно образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную предложенными в данном документе соединениями. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений, предложенных в данном документе, или их соль. Методы выделения соединений и их солей являются рутинными в данной области техники.

Термин "соединение", используемый в данном документе, означает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур. Соединения, идентифицируемые в настоящем документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, предполагают включение других таутомерных форм, если не указано иное.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Настоящее раскрытие также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицируется путем превращения существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему описанию включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему описанию могут синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут получать взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил. Перечень подходящих солей представлен в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из публикаций включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Синтез.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что представленные в данном документе соединения, в том числе их соли и стереоизомеры, могут получать с использованием известных методик органического синтеза, и они могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Соединения формулы (I) могут получать как показано на схеме 1. Подходящие исходные вещества 1-1, где Y^1 и Y^2 независимо являются галогеном (например, Cl, Br или I) или псевдогалогеном (например, OTf или OM), могут превращать в соответствующим соединением металла 1-2 (например, M^1 является $B(OH)_2$, Brin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборного реагента, такого как бис(пинаcolato)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия), а затем сочетать с 1-3, где Y^6 представляет со-

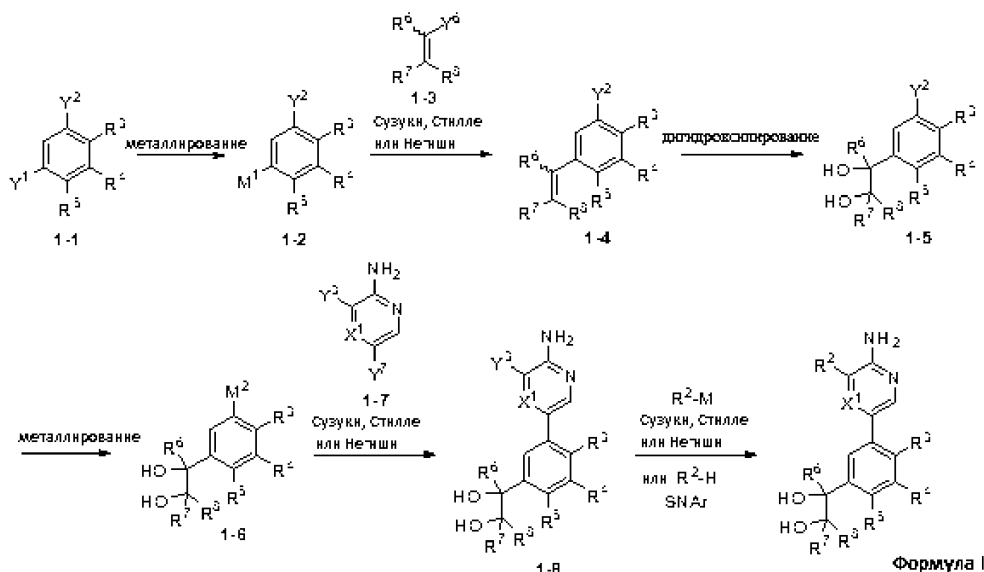
бой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), в комплексе с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)) для получения соединения 1-4.

Промежуточное соединение 1-4 могут превращать в диолсодержащее промежуточное соединение 1-5 путем воздействия реагентов для дигидроксирования (например, тетроксид осмия или такого окислителя, как N-метилморфолин-N-оксид, или смесь AD-mix α или AD-mix β). Промежуточное соединение 1-5 могут превращать с соответствующим соединением металла 1-6 (например, M^2 является $V(OH)_2$, Brpn, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборного реагента, такого как бис(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), в комплексе с дихлорметаном, или $Pd_2(dba)_3$, лиганда (такого как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил) и основания, такого как ацетат калия), а затем сочетать с 1-7, где Y^3 и Y^7 представляют собой независимо галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), в комплексе с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)) для получения соединения 1-8.

Промежуточное соединение 1-8 могут превращать в соединения формулы (I) путем кросс-сочетания с соответствующим соединением металла R^2-M (где M представляет собой $V(OH)_2$, Brpn, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), в комплексе с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)). Альтернативно, соединения формулы (I) могут получать из промежуточного соединения 1-8 путем взаимодействия с нуклеофилом в условиях $SNAr$ (например, путем нагревания в присутствии карбонатного основания, такого как CS_2CO_3).

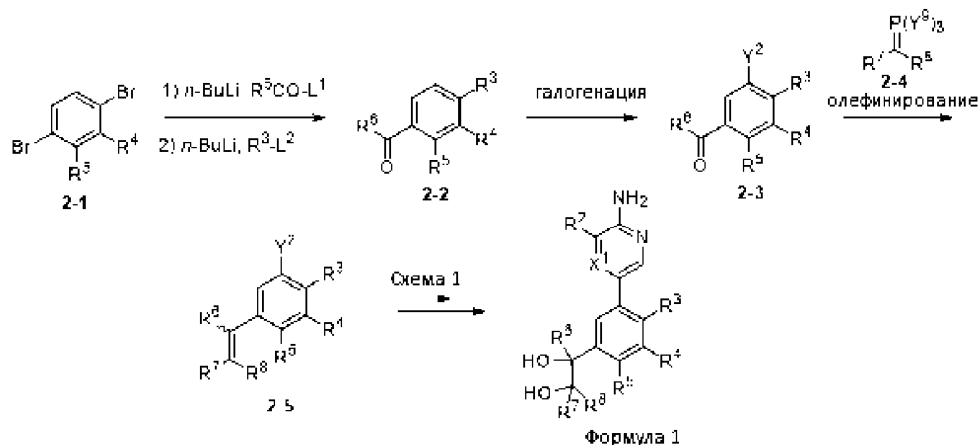
Один специалист в данной области техники осознает, что соединения формулы (I) также могут быть получены изменением порядка последних двух стадий схемы 1. Начиная с подходящим образом замещенного промежуточного соединения 1-7, где Y^3 и Y^7 независимо представляют собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), могут выполнять сочетание размещения R^2 перед сочетанием с промежуточным соединением 1-6 для образования соединений формулы (I).

Схема 1.



Соединения формулы (I) могут получать как показано на схеме 2. Начиная с подходящим образом замещенного 1,4-дибромбензола 2-1, последующей реакцией с сильным основанием (например, $n\text{BuLi}$) при низкой температуре (например, -78°C), с последующим взаимодействием с производным карбоновой кислоты $\text{R}^6\text{C}(\text{O})-\text{L}^1$, таким как сложный эфир (метиловый или этиловый сложный эфир) (например, метил трифторацетат или этил трифторацетат), или амидом Вайнреба (например, 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилацетамид), с последующей обработкой *in situ* вторым эквивалентом сильного основания (например, $n\text{BuLi}$) при низкой температуре (например, -78°C), с последующим вторым электрофилом R^3-L^2 (где L^2 представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, такой как Cl, Br или I, или мезилат или тозилат)) получают кетонное промежуточное соединение 2-2. Специалист в данной области техники поймет, что порядок выполнения этих двух стадий шагов может изменяться в обратную сторону, и эти две стадии также могут выполнять по отдельности, ступенчато. Промежуточное соединение 2-2 могут галогенировать воздействием условий галогенирования для введения Y^2 (например, брома в присутствии AlCl_3 и умеренного нагревания), или N-галоген-сукцинимидом (например, N-бромсукцинимидом) и серной кислоты в уксусной кислоте при повышенных температурах (например, 80°C) с образованием промежуточного соединения 2-3. Промежуточное соединение 2-3 могут олефинировать с образованием промежуточного соединения 2-5 в стандартных условиях для олефинирования (например, в условиях реакции Виттига с таким илтидом, как 2-4, где Y^9 может быть фенилом, созданным взаимодействием фосфониевой соли с сильным основанием (например, $n\text{-BuLi}$, трет-бутоксид калия или NaHMDS), или полученным методом, сходным найденному в *Organic Letters*, Vol.4, No. 10, 1671-1674, 2002 (например, образование *in situ* метилентрифенилфосфорана из родий(I)-катализируемого разложения триметилсиллдиазометана в присутствии трифенилфосфина и 2-пропанола)). Промежуточный олефин 2-5 могут превращать в соединения формулы (I) методами, отмеченным на схеме 1.

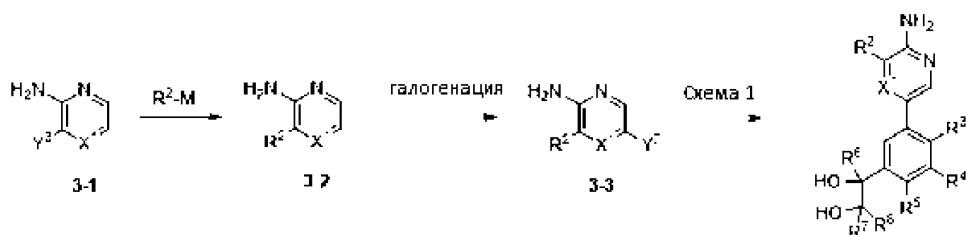
Схема 2.



Соединения формулы (I) также могут получать как показано на схеме 3. Соответствующие исходные вещества 3-1, где Y^3 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), могут сочетать с соответствующим образом замещенным металлом соединением R^2-M (где M представляет собой $\text{B}(\text{OH})_2$, Bpin, BF_3K , $\text{Sn}(\text{Bu})_3$, Zn или ZnX (где X представляет собой гало-

ген, такой как йод) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), в комплексе с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) необязательно в присутствии добавки, такой как йодид меди(I)) с образованием промежуточного соединения 3-2. Затем промежуточное соединение 3-2 могут галогенировать путем взаимодействия с реагентом, подходящим для введения галогена Y^7 (например, N-галогенсукцинимид, такого как N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид или N-хлорсукцинимид). Промежуточное соединение 3-3, несущее подходящий галоген Y^7 (например, Cl, Br или I), могут задействовать для получения соединений формулы (I), как показано на схеме 1.

Схема 3.



Формула 1

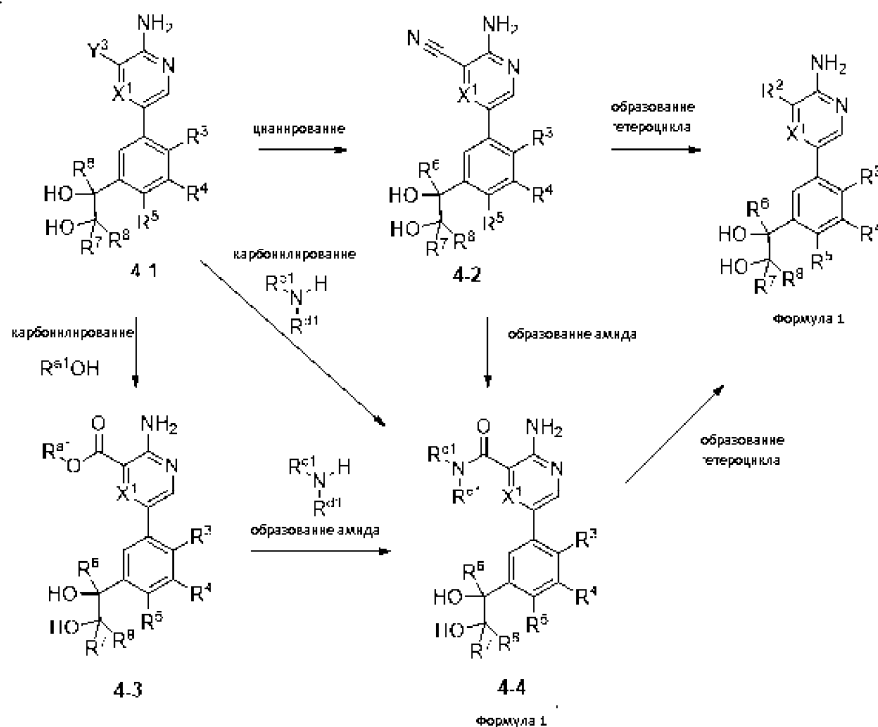
Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой амид или гетероцикл, также могут получать как показано на схеме 4. Группа Y^3 замещенного галогеном промежуточного соединения 4-1 (где Y^3 представляет собой Cl, Br или I) могут превращать в нитрильную группу посредством нуклеофильной перестановки с помощью источника цианида (например, нагреванием в присутствии NaCN) или сочетанием с источником цианида в стандартных условиях реакции Негиши (например, нагреванием с $Zn(CN)_2$ в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) необязательно с образованием промежуточного соединения 4-2. Нитрильный заместитель промежуточного соединения 4-2 могут превращать в гетероциклзамещенных соединений формулы (I) методами известными специалисту в данной области техники (например, нагреванием соответствующим образом замещенного ацилгидразида в присутствии алкоксидного основания в спиртовом растворе (например, NaOMe в MeOH или NaOEt в EtOH) с образованием триазола; нагреванием с источником азиды, такого как NaN_3 с образованием тетразола). Нитрилсодержащее промежуточное соединение 4-2 также могут превращать в амидное промежуточное соединение 4-4 (соединения формулы (I), где R^2 представляет собой амидную группу) путем гидролиза (например, нагреванием в присутствии водной кислоты; или с KOH в tBuOH) с последующим сочетанием полученной кислоты с $R^{c1}R^{d1}NH$ с использованием условий стандартного амидного сочетания (например, NATU).

Группу Y^3 галоген-замещенного промежуточного соединения 4-1 (где Y^3 представляет собой Cl, Br или I) могут превращать в сложноэфирное промежуточное соединение 4-3 в стандартных для карбонилирования условиях (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, моноксид углерода и такой спирт $R^{a1}OH$, как метанол или этанол). Сложный эфир 4-3 могут превращать в амид 4-4 (соединения формулы (I), где R^2 представляет собой амидную группу) с использованием условий аминирования (например, взаимодействием с таким амином, как $R^{c1}R^{d1}NH$ в присутствии $AlMe_3$). Альтернативно, сложный эфир 4-3 могут превращать в амид 4-4 в стандартных для гидролиза условиях, таких как воздействие гидроксидного основания (например, LiOH, NaOH, KOH в воде и таком соразтворителе, как THF, MeOH или EtOH) для образования карбоновой кислоты, с последующим сочетанием получаемой кислоты с $R^{c1}R^{d1}NH$ с использованием стандартных условий амидного сочетания (например, NATU).

Альтернативно, групп Y^3 галоген-замещенного промежуточного соединения 4-1 могут превращать непосредственно в амид 4-4 в стандартных для карбонилирования условиях (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, моноксид углерода и амин $R^{c1}R^{d1}NH$). Подходящие амиды 4-4 могут превращать в соединения формулы (I), где R^2 представляет собой гетероцикл, известными специалисту в данной области техники методами (например, когда амид 4-4 представляет собой гидразид, он может реагировать с N-(трифенилфосфоранилиден)изоцианамидом или с p-толуолуолусульфоновой кислотой и ортоэфиром (например, триэтилортоформиатом) с образованием 1,3,4-оксадиазола; соответствующим образом замещенный амид может реагировать с α -галогенкарбонильным соединением (например, хлорацетальдегидом) с получением оксазола; соответствующим образом замещенный амид может реагировать с 1,1-

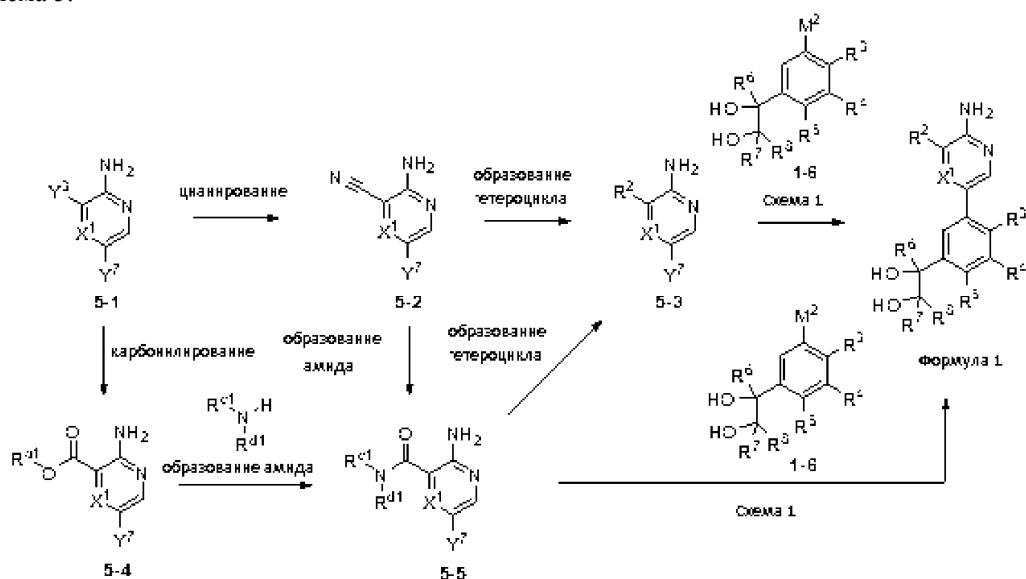
диметокси-N,N-диметилметанамином и гидроксиламином с образованием 1,2,4-оксадиазола; превращение амида в тиаомид (например, с использованием P_2S_5 или реагента Лоуссона) до воздействия вышеупомянутых реагентов приведет к образованию соответствующих тиадиазолов или тиазолов, а не оксадиазолов и оксазолов).

Схема 4.



Как показано на схеме 5 стадии схемы 4 могут выполняться на соответствующих исходных веществах 5-1 до сочетания с промежуточным соединением 1-6 со схемы 1. Это также предоставит промежуточные соединения, пригодные для получения соединений формулы (I), где R^2 представляет собой амид или гетероцикл. Промежуточное соединение карбоновой кислоты 5-4 (например, $R^{a1}=H$ и Y^7 =соответствующему галогену, такому как Cl, Br или I) могут превращать в амидное промежуточное соединение 5-5 путем взаимодействия с амином ($R^{c1}R^{d1}NH$) в стандартных для образования амида условиях (например, с использованием такого реагента для сочетания, как HATU, в присутствии такого основания, как диизопропилэтиламин).

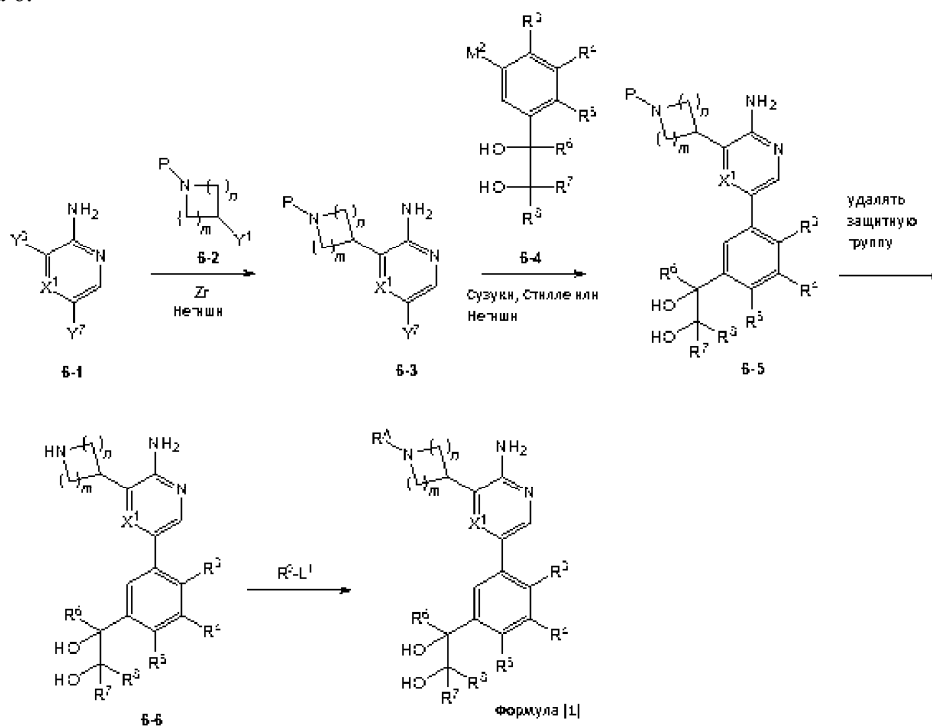
Схема 5.



Соединения формулы (I) могут получать как показано на схеме 6. Подходящие исходные вещества 6-1, где Y^3 и Y^7 представляют собой подходящие атомы галогенов (например, Cl, Br или I) или псевдогалогены (например, OTf или OMs), могут превращать в промежуточное соединение 6-3 путем сочетания с циклоорганическим соединением, образованными из подходящего необязательно замещенного галогенида 6-2, где Y^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) в стандартных условиях реакции Ней-

гиши (например, в присутствии Zn (который может активироваться такими агентами, как 1,2-дибромэтан и TMSCl) и в присутствии а подходящего палладиевого катализатора, (например, дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорметановый аддукт и йодид меди(I))). Промежуточное соединение 6-3, где Y^7 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), могут сочетать с соответствующим образом замещенным металлом соединением 6-4 (например, M^2 представляет собой $B(OH)_2$, Brin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)) с получением соединений 6-5, которые сами по себе могут быть соединениями формулы (I), или при защите (защитной группой P, например, Boc), могут быть лишены защиты с образованием соединений 6-6 с использованием условий, подходящих для удаления защитной группы, которая также совместима в условиях совместимости с другими функциональными группами, которые могут присутствовать в молекуле. Промежуточные соединения 6-6 могут необязательно взаимодействовать с электрофилом R^A-L^1 (где L^1 представляет собой уходящую группу (например, такой галоген, как Cl, Br или I, или мезилат или тозилат), или R^A-L^1 могут представлять собой карбоновую кислоту, активированную воздействием реагента для сочетания (например, DCC, EDC или HATU)) в присутствии основания (например, диизопропилэтиламина или триэтиламина) с получением соединений формулы (I).

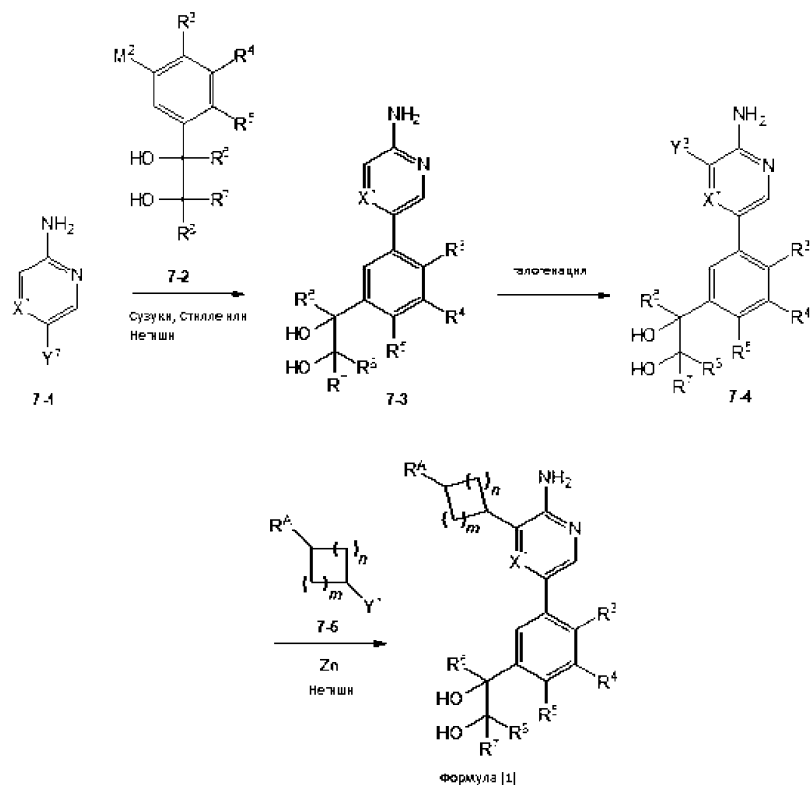
Схема 6.



Соединения формулы (I) могут получать как показано на схеме 7. Подходящие исходные вещества 7-1, где Y^7 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), могут превращать в промежуточные соединения 7-3 сочетанием с соответствующим образом замещенным металлом соединением 7-2 (например, M^2 представляет собой $B(OH)_2$, Brin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)). Галоген-содержащее промежуточное соединение 7-4 могут получать взаимодействием промежуточного соединения 7-3 с реагентом, подходящим для введения галогена Y^3 (например, N-галогенсукцинимид, такого как N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид

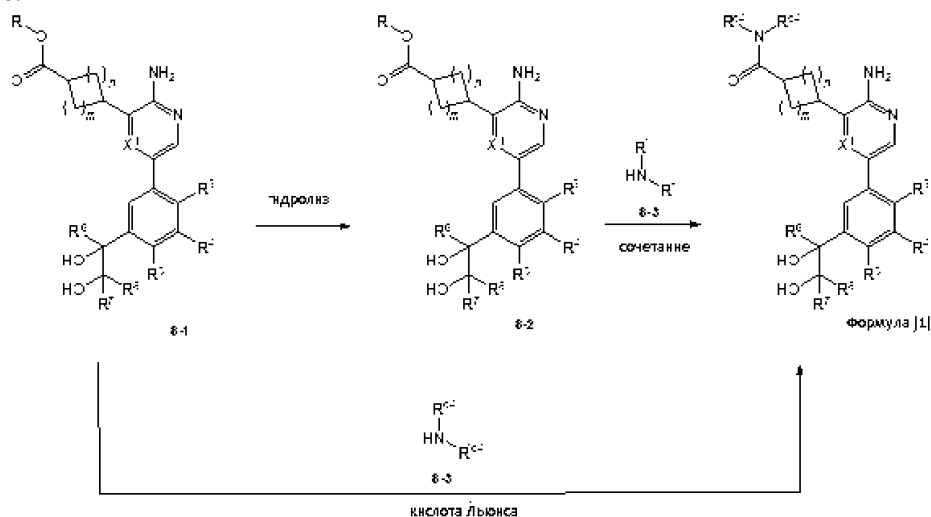
или N-хлорсукцинимид). Промежуточное соединение 7-4, несущее подходящий галоген Y^3 (например, Cl, Br или I), могут сочетать с цинкорганическим производным, полученным из подходящего исходного вещества 7-5, где Y^1 представляет собой подходящий галоген (например, Br или I), в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии Zn (который может активироваться такими агентами, как 1,2-дибромэтан и TMSCl) и в присутствии подходящего палладиевого катализатора (например, [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид)) с образованием соединения формулы (I).

Схема 7.



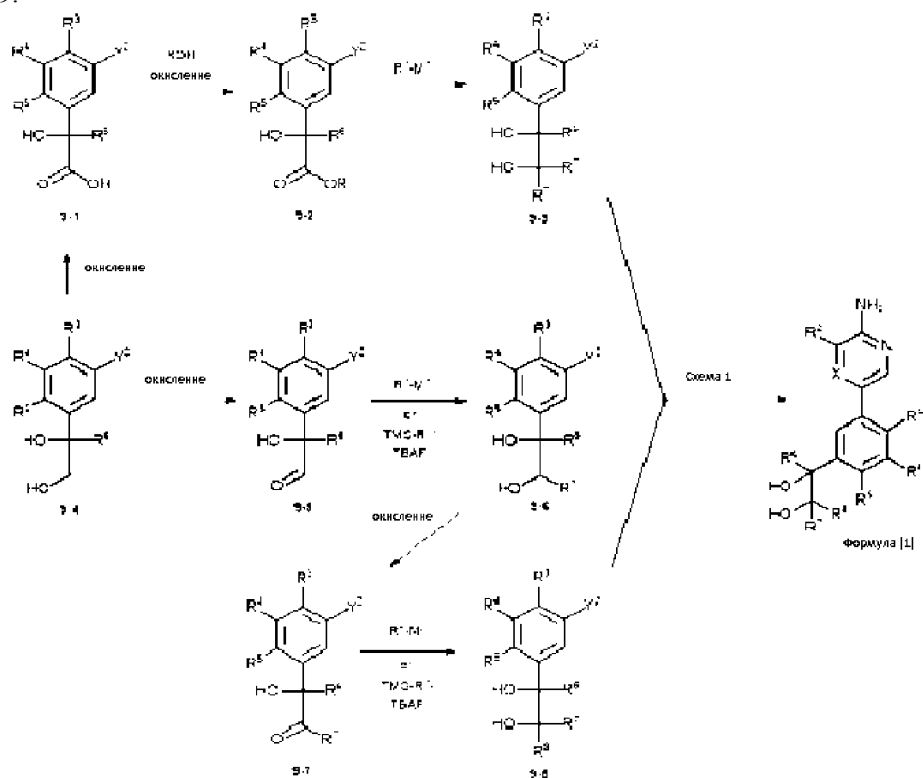
Соединения формулы (I) могут получать как показано на схеме 8. Промежуточные соединения 8-1, которые содержат сложный эфир (например, R представляет собой метил или этил), могут гидролизировать воздействием гидроксидным основанием (например, LiOH, NaOH, KOH в воде и таком соразстворителе, как THF, MeOH или EtOH) с образованием промежуточных соединений карбоновой кислоты 8-2. Карбоновую кислоту, содержащую промежуточные соединения, могут сочетать с амином 8-3 в присутствии реагента для амидного сочетания (например, DCC, EDC и HATU) и в присутствии подходящего основания (например, диизопропилэтиламина или триэтиламина) с образованием соединения формулы (I). Альтернативно, сложный эфир, содержащий интермедиат могут превращать непосредственно в амид-содержащие соединения формулы (I) взаимодействием при повышенной температуре (например, 80°C) с амином 8-3 в присутствии катализатора кислоты Льюиса (например, $AlMe_3$).

Схема 8.



Соединения формулы (I) могут получать как показано на схеме 9. Диолсодержащий интермедиат 9-4 могут задействовать с промежуточным соединением карбоновой кислоты 9-1 взаимодействием с подходящим окисляющим средством (например, взаимодействием с кислородом или воздухом над таким металлом, как Pt). Содержащее карбоновую кислоту промежуточное соединение 9-1 могут подвергать условиям для эстерификации (например, нагрев с обратным холодильником в спиртовом растворителе, таком как метанол или этанол, в присутствии кислоты, такой как серная кислота) для получения промежуточного соединения сложного эфира 9-2. Воздействие на 9-2 металлорганического реагента R^7-M^1 (например, реагента Гиньяра, такого как метилмагния бромида) может давать замещенное диольное промежуточное соединение 9-3. Альтернативно, диолсодержащее промежуточное соединение 9-4 могут превращать в альдегидное промежуточное соединение 9-5 путем обработки соответствующим окисляющим агентом (например, комплексом триоксида серы-пиридина или перйодинаном Десса-Мартина). Воздействие альдегида 9-5 на соответствующий нуклеофил (например, металлорганический реагент R^7-M^1 , такой как реактив Гриньяра (например, метилмагния бромид) или реагентов, предоставляющих источник нуклеофила с фторированным углеродом (например, соответствующим образом замещенным силаном, таким как триметил(трифторметил)силан или триметил(дифторметил)силан в присутствии TBAF)), может давать замещенное диольное промежуточное соединение 9-6. Промежуточное соединение 9-6 могут окислять до кетона 9-7 взаимодействием с соответствующим окисляющим реагентом (например, перйодинаном Десса-Мартина или PCC) и продукт кетона 9-7 могут проводить в реакцию с соответствующим нуклеофилом (например, металлорганическим реагентом R^8-M^2 , таким как реактив Гриньяра (например, метилмагния бромид) или реагентами, предоставляющими источник нуклеофила с фторированным углеродом (например, соответствующим образом замещенным силаном, таким как триметил(трифторметил)силан или триметил(дифторметил)силан в присутствии TBAF)), с получением замещенного диолсодержащего промежуточного соединения 9-8. Промежуточные соединения 9-3, 9-6 и 9-8 пригодны для синтеза соединений формулы (I) в соответствии с методами схемы 1.

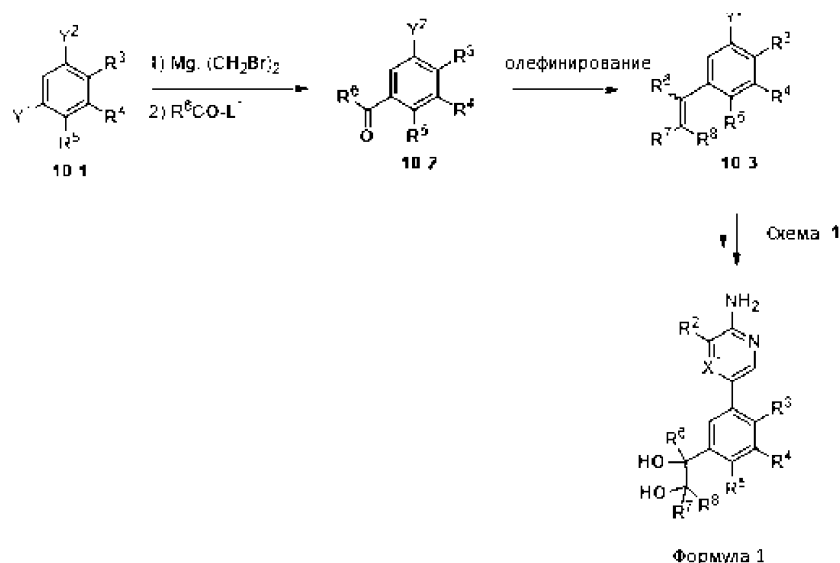
Схема 9.



Соединения формулы (I) могут получать как показано на схеме 10. Соответствующее исходное вещество 10-1, где Y^1 и Y^2 представляют собой независимо подходящие галогены (например, Cl, Br или I) или псевдогалогены (например, OTf), могут превращать в кетонное промежуточное соединение 10-2 образованием реактив Гриньяра (например, взаимодействием 10-1 с магнием в присутствии дибромэтана), и проведением реакции реактива Гриньяра с подходящим электрофилом (R^6CO-L^1), где L^1 представляет собой подходящую уходящую группу (например, R^6CO-L^1 представляет собой амид Вайнреба ($L^1=NMOMe$), такой как 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилацетамид). Промежуточное соединение 10-2 могут превращать в соответствующим образом замещенный олефин 10-3 посредством известных методов (например, путем взаимодействия с триметилсилилдиазометаном в присутствии катализатора, такого как трис(трифенилфосфин)родия(I) хлорид и трифенилфосфин в смеси, содержащей 2-пропанол; или посредством олефинирования Петерсона, например реакции с ((триметилсилил)метил)магнии хлоридом

с последующей реакцией с триметилсилилтрифторметансульфонатом)). Промежуточное соединение 10-3 могут превращать в соединения формулы (I) как показано на схеме 1.

Схема 10.



Реакции для получения соединений, описанных в данном документе, могут проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу неакционноспособными по отношению к исходным веществам (реактантами), промежуточным соединениям или продуктам при температурах, при которых проводят реакции (например температурах, которые могут варьировать от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя). Данную реакцию могут проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции подходящие растворители для конкретной стадии реакции может выбирать квалифицированный специалист.

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура" или "кт", используемые в данном документе, понимаются в данной области техники, и относятся, в целом, к температуре, например реакционной температуре, которая составляет приблизительно температуру комнаты, в которой проходит реакция, например температура от около 20°C до около 30°C.

Получение соединений, описанных в данном документе, может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость в защите и снятии защиты, а также в выборе соответствующих защитных групп, может легко определять квалифицированный специалист в данной области техники. Химические методики для защитных групп можно найти, например, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Реакции могут отслеживаться любым подходящим методом, известным в данной области техники. Например, образование продукта могут контролировать спектроскопическими средствами, такими как спектроскопия атомного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, ультрафиолет-видимый свет), масс-спектрометрия, или путем помощью таких хроматографических методов, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области техники различными методами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и хроматография с нормальной фазой на силикагеле.

Способы применения.

Соединения, их соли или стереоизомеры, описанные в данном документе, ингибируют активность киназы PI3Kγ. Соответственно, соединения, соли или стереоизомеры, описанные в данном документе, могут использовать в способах ингибирования киназы PI3Kγ путем приведения в контакт данной киназы с любым одним или более описанных в данном документе соединений, солей или композиций. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения или соли могут применять в способах ингибирования активности PI3Kγ у индивида/пациента, нуждающегося в ингибировании, путем введения эффективного количества описанного в данном документе соединения или соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения модулирование представляет собой ингибирование. В некоторых вариантах осуществления изобретения приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения приведение в контакт происходит *ex vivo*. Преимущественно соединения, описанные в данном документе, демонстрируют лучшую эффективность и благоприятные профили безопасности и токсичности в исследованиях на животных.

В некоторых вариантах осуществления изобретения PI3Kγ содержит мутации. Мутацией может

быть замена одной аминокислоты на другую или делеция одной или более аминокислот. В таких вариантах осуществления изобретения мутация может присутствовать в киназном домене PI3K γ .

В некоторых вариантах осуществления соединение или его соль специфически ингибирует PI3K δ .

Описанные в данном документе соединения или соли могут быть селективными. Под "селективным" понимают то, что соединение связывается с PI3K γ или ингибирует ее с большей аффинностью или активностью соответственно, по сравнению с по меньшей мере какой-либо другой киназой. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему описанию являются селективными ингибиторами PI3K γ по сравнению с PI3K δ , PI3K α и PI3K β . В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему описанию являются селективными ингибиторами PI3K γ по сравнению с PI3K α и PI3K β . В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность может составлять по меньшей мере около 2-кратное, 3-кратное, 5-кратное, 10-кратное от или 20-кратное над PI3K δ , измеренное анализом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность могут тестировать для каждого фермента при концентрации АТФ 2 мкМ. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность соединения по настоящему описанию могут определять клеточными анализами, связанными с киназной активностью конкретной PI3K.

Другой аспект по настоящему описанию относится к способу лечения связанного с киназой PI3K γ заболевания или нарушения у индивида (например, пациента) путем введения индивиду, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более соединений по настоящему описанию или их фармацевтической композиции. Связанное с PI3K γ заболевание или нарушение может включать в себя любое заболевание, нарушение или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью PI3K γ , включая сверхэкспрессию и/или аномальные уровни активности.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение, рак, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак предстательной железы, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка или саркому. В некоторых вариантах осуществления изобретения саркома представляет собой опухоль Аскина, гроздевидную саркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гемангиоэндотелиому, злокачественную шванному, остеосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, ангиосаркому, филоидную цистосаркому, возвышающуюся дерматофибросаркому, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), гемангиоперицитому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, лимфосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), нейрофибросаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или недифференцированную плеоморфную саркому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой мезотелиому или аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой аденокарциному.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой острый миелоидный лейкоз (например, острый моноцитарный лейкоз), лимфому из малых лимфоцитов, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), множественную миелому, Т-клеточный острый лимфообластный лейкоз (T-ALL), Т-клеточную лимфому кожи, лейкоз из больших зернистых лимфоцитов, новообразование из зрелых (периферических) Т-клеток (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или лимфобластную лимфому. В некоторых вариантах осуществления изобретения новообразование из зрелых (периферических) Т-клеток (PTCL) представляет собой Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лейкоз из Т-клеточных зернистых лимфоцитов, агрессивный NK-клеточный лейкоз, грибвидный микоз/синдром Сезари, неопластическую крупноклеточную лимфому (Т-клеточный тип), энтеропатию типа Т-клеточной лимфомы, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослого человека или ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления изобретения анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) является системной ALCL или первичной ALCL кожи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой лимфому Беркитта, острый миелобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, волосато-клеточный лейкоз, лимфому мантийных клеток, лимфому из малых лимфоцитов, фолликулярную лимфому, пигментную ксенодерму, кератоакантому, лимфоплазматическую лимфому, экстранодальную лимфому маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому мукозо-

ассоциированной лимфатической ткани (MALT), средостенную (тимусную) В-крупноклеточную лимфому, лимфоматозный гранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную эффузионную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, плазматочный лейкоз, экстрамедуллярную плазматому, тлеющую миелому (называемую бессимптомной миеломой), моноклональную гаммопатию неопределенной значимости (MGUS) или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой лимфому Беркитта, острый миелобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, волосато-клеточный лейкоз, лимфому мантийных клеток, мелко-клеточную лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфоплазматическую лимфому, экстра nodальную лимфому маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому мукозо-ассоциированной лимфатической ткани (MALT), средостенную (тимусную) В-крупноклеточную лимфому, лимфоматозный гранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную эффузионную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, плазматочный лейкоз, экстрамедуллярную плазматому, тлеющую миелому (называемую бессимптомной миеломой), моноклональную гаммопатию неопределенной значимости (MGUS) или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

MDSC (миелоидные супрессорные клетки) представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток миелоидной линии (семейство клеток, происходящих из стволовых клеток костного мозга). MDSC сильно распространяются в патологических ситуациях, таких как хронические инфекции и рак, в результате измененного гематопоеза. MDSC отличаются от других типов миелоидных клеток, по сравнению с которыми они обладают сильной иммуносупрессивной активностью, а не иммуностимулирующими свойствами. Как и другие миелоидные клетки, MDSC взаимодействуют с другими типами иммунных клеток, включая Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры для регулирования их функций. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные в данном документе соединения и т.п. могут использовать в способах, касающихся раковых тканей (например, опухолей) с высокой инфильтрацией MDSC, в том числе в солидных опухолях с высоким базовым уровнем макрофаговой инфильтрации и/или инфильтрации MDSC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения неходжкинская лимфома (NHL) является рецидивирующей NHL, рефрактерной NHL, рецидивирующей фолликулярной NHL, вялотекущей NHL (iNHL) или агрессивной NHL (aNHL).

В некоторых вариантах осуществления изобретения диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, подобную активированным В-клеткам (ABC), или диффузную В-крупноклеточную лимфому В-клеток зародышевого центра (GCB). В некоторых вариантах осуществления изобретения лимфома Беркитта представляет собой эндемическую лимфому Беркитта, спорадическую лимфому Беркитта или лимфому, подобную лимфоме Беркитта.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, астму, аллергию (например, аллергический ринит), панкреатит, псориаз, анафилаксию, гломерулонефрит, воспалительное заболевание кишечника (например болезнь Крона и язвенный колит), тромбоз, менингит, энцефалит, диабетическую ретинопатию, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, тяжелую миастению, синдром Шегрена, остеоартрит, рестеноз или атеросклероз.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию сердечных миоцитов, острый коронарный синдром, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), хронический бронхит, повышенное артериальное давление, ишемию, ишемию-реперфузию, вазоконстрикцию, анемию (например гемолитическую анемию, апластическую анемию или истинную эритроцитарную анемию), бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шоковый фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, реакцию "трансплантат против хозяина", аллогенную или ксеногенную трансплантацию, гломерулосклероз, прогрессирующий почечный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), идиопатический фиброз легких, аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, волчаночный нефрит, пемфигус или мембранную нефропатию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию сердечных миоцитов, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), повышенное артериальное давление, ишемию, ишемию-реперфузию, вазоконстрикцию, анемию (например гемолитическую анемию, апластическую анемию или истинную эритроцитарную анемию), бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шоковый фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, отторжение трансплантата, гломерулосклероз, прогрессирующий почечный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, системный волчаночный нефрит, волчаночный нефрит, пемфигус или мембранную нефропатию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера, травму центральной нервной системы или инсульт.

В некоторых вариантах осуществления изобретения идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является рецидивирующей ИТП или рефрактерной ИТП.

В некоторых вариантах осуществления изобретения васкулит представляет собой болезнь Бехчета, синдром Когана, гигантоклеточный артериит, полимиалгический ревматизм (PMR), артериит Такаясу, болезнь Бюргера (облитерирующий тромбоангиит), васкулит центральной нервной системы, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит, синдром Чарджа-Стросса, смешанный криоглобулинемический васкулит (эссенциальный или индуцированный вирусом гепатита С (HCV)), пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP), васкулит гиперчувствительности, микроскопический полиангит, гранулематоз Вегенера или ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) системный васкулит (AASV).

В настоящем раскрытии дополнительно предлагается описанное в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем раскрытии дополнительно предлагается описанное в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

Используемый в данном документе термин "приведение в контакт" относится к соединению вместе указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" Р1ЗК с соединением по настоящему описанию включает введение соединения по настоящему описанию индивиду или пациенту, такому как человек, содержащему Р1ЗК, а также, например, введение соединения по настоящему описанию в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий Р1ЗК.

Считается, что предложенные в данном документе соединения (например, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли) или любые их варианты осуществления могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболические и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Следует понимать, что определение соответствующих биофармацевтических свойств находится в компетенции специалиста в данной области, например определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

Используемые в данном документе термины "индивид" или "пациент", применяемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и, наиболее предпочтительно, людей.

Используемая в данном документе фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, желаемую для исследователя, ветеринара, врача или другого клинициста.

Используемый в данном документе термин "лечить" или "лечение" может относиться к одному или более из (1) подавления заболевания; например подавления заболевания, состояния или нарушения у человека, который испытывает или проявляет патологию или симптоматологию заболевания, состояния или нарушения (т.е. останавливается дальнейшее развитие патологии и/или симптоматологию); (2) облегчения заболевания; например облегчения заболевания, состояния или нарушения у индивида, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. обращается течение патологии или симптоматологию), такого как снижения тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения изобретения полезны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в настоящем документе; например предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или нарушения у индивида, который может быть предрасположен к данному заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает и не проявляет патологию или симптоматологию заболевания.

Комбинированные виды терапии.

На рост и выживание раковых клеток могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, проявляя различные предпочтения в мишенях, для которых они модулируют активность. Нацеливание на более чем на один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снижать вероятность возникновения лекарственной устойчивости, возникающей в популяции клеток, и/или уменьшать токсичность лечения.

Соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с одним или более другими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов или одним или более видами терапии для лечения такого заболевания, как рак. Примерами болезней и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированных терапий, являются те, которые описаны в данном документе. Примеры раковых заболеваний включают солидные опухоли и опухоли жидких тканей, такие как злокачественные заболевания крови.

Одно или более дополнительных фармацевтических средств, такие как, например, химиотерапевтические средства, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, иммуно-

онкологические средства, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатаз, а также нацеленные терапевтические средства, такие как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF и FAK киназные ингибиторы, такие как, например, описанные в WO 2006/056399. Могут применять другие агенты, такие как терапевтические антитела, в комбинации с соединениями по настоящему описанию для лечения заболеваний, нарушений или патологических состояний, в частности PI3K-ассоциированного заболевания, нарушения, или патологического состояния. Один или более дополнительных фармацевтических агентов могут вводить пациенту одновременно или последовательно.

Например, описанные в данном документе соединения могут комбинировать с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака и других заболеваний или нарушений, описанных в данном документе: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-PR, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфоорилазная киназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые могут комбинировать с соединениями по настоящему описанию для лечения рака и других заболеваний и нарушений, описанных в данном документе, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб или INCB39110), ингибитор IDO (например, эпакдостат, NLG919, или BMS-986205), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор Pim, ингибитор CSFIR, TAM-рецептор тирозинкиназ (Туго-3, Axl и Mer), ингибитор гистоновой деацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор интерлейкиновых рецепторов, ингибиторы представителей семейства bromo и extra terminal (например, бромодоменные ингибиторы или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643) и антагонист аденозинового рецептора или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором PI3K8. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1 или JAK2 (например, барицитинибом или руксолитинибом). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1, который селективен по сравнению с JAK2.

Примеры антител для применения в комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (например, анти-HER2), ранибизумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (торговое название Avastin, например, анти-VEGF, панитумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб (например, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) и антитела, направленные на c-MET.

Один или более из следующих агентов могут использовать в комбинации с соединениями по настоящему описанию, и они представлены в виде неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, кампостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, CЭЗ 214662, IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), антитела к EGFR, GLEEVEC™ (имитиниб мезилат), интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамины, бусульфан, кармустины, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковин, ELOXATIN™ (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, викрестин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17. альфа.-этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегэстролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортианизен, гидроксипрогестерон, аминоклотетимид, эстрамустины, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навелбен, анастразол, летразол, капецитабин, рефксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб), ZEVALIN™ (ибритумомаб туксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфирин, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, алтрепамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фулвестрант, экземестан, ифосфамид, ритуксимаб, C225 (кетуксимаб), Кампат (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101,731.

Соединения по настоящему описанию могут дополнительно применять в комбинации с другими

способами лечения раковых заболеваний, например путем химиотерапии, лучевой терапии, опухолево-нацеленной терапии, адъювантной терапии, иммунотерапии или хирургического вмешательства. Примеры иммунотерапии включают цитокиновое лечение (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапией CRS-207, противораковой вакциной, моноклональным антителом, переносом адоптивных Т-клеток, антагонистами Toll-рецепторов, агонистами STING, онколитической виротерапией и иммуномодулирующими малыми молекулами, включая талидомид или ингибитор JAK1/2 и т.п. Соединения могут вводить в комбинации с один или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические средства. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из такого как: абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бевацизумаб, бекаротен, барицитиниб, блемицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфид внутривенный, бусульфид пероральный, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эприрубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экзестеман, фентанил, цитрат, филграстим, флосуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб, тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб, дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксалин, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон, фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пегаспаргаза, пэгфилграстим, пеметрексед, динамид, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказ, ритуксимаб, руколитиниб, рукапариб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотеп, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, викрестин, винорелбин, вориностат, нирапариб, велипариб, талазопариб и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, разрушающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкрестин, этопозид, кармустин и т.п.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают иматиниба мезилат (GLEEVACTM), нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб, а также фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли типов и видов, описанные в пат. США № 5521184; WO 04/005281 и сер. США № 60/578,491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестауртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниба малеат, сорафениб, квазартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ, включая иматиниб, в частности для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении рака, и могут улучшать ответ на лечение по сравнению с ответом только химиотерапевтического агента без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с химиотерапевтическими средствами, предложенными в данном документе. Например, к дополнительным фармацевтическим препаратам, используемым при лечении множественной миеломы, могут включать в себя, без ограничений, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [МП], доксорубицин, дексаметазон и велкад (бортезомиб). Дополнительные агенты, применяемые при лечении множественной миеломы, включают Bcr-Abl, Flt-3, ингибиторы RAF и FAK киназ. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примерами алкилирующих агентов являются циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления изобре-

тения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующим агентом является леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинирования ингибитора PI3K по настоящему описанию с дополнительным агентом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибиторы PI3K γ , предложенные в данном документе, могут применять в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения рака, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления изобретения комбинацию с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, описанную в данном документе, могут применять для лечения меланомы. Соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PBK гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему описанию, предложенные в данном документе, могут применять в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGF β .

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе ингибиторы PI3K γ могут применять в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, например OX40, CD27, OX40, GITR и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело, анти-PD-L1 антитело или анти-CTLA-4 антитело.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например анти-PD-1 моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD-1 моноклональное антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), дурвалумаб (Imfinzi®), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD-1 моноклональное антитело представляет собой MGA012, ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD1 антитело представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD1 антитело представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD1 антитело представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD1 антитело представляет собой SHR-1210. Другие противораковые агенты включают такие терапевтические средства, как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например анти-PD-L1 моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD-L1 моноклональное антитело представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD-L1 моноклональное антитело представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибиторы PI3K γ , предложенные в данном документе, могут применять самостоятельно, или в комбинации с анти-PD-1 антителом, для лечения меланомы (PD-1 рефрактерная), NSCLC (PD-1 рефрактерная), HNSCC (PD-1 рефрактерная), трижды отрицательного рака молочной железы (PD-1 наивный), мезотелиомы, аденокарциномы или опухолей с высоким уровнем MDSC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, например анти-PD-1/анти-PD-L1 моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например анти-CTLA-4 антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-CTLA-4 антитело представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб AGEN1884 или CP-675206.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например анти-LAG3 антитело. В некоторых вариантах

осуществления изобретения анти-LAG3 антитело представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например анти-TIM3 антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TIM3 антитело представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например анти-GITR антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-GITR антитело представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например OX40 агонистическое антитело или OX40L гибридный белок. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-OX40 антитело представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления OX40L гибридный белок представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например анти-CD20 антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-CD20 антитело представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

Соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления изобретения один из доменов биспецифического антитела нацелен на PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или рецептор TGFβ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибиторы PI3K-гамма, предложенные в данном документе, могут применять в комбинации с одним или более ингибиторов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099, LY338196 и NGL919.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с ингибитором JAK или PI3Kδ.

Агенты могут комбинировать с настоящим соединением в однократной или непрерывной дозированной форме, или же агенты могут вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с одним или более другими ингибиторами или одним или более видами терапии для лечения инфекций. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения такой кортикостероид, как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями по настоящему описанию, причем дексаметазон вводят с перерывами, а не непрерывно.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, изложенное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут комбинировать с другим иммуногенным антигеном, таким как злокачественные клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и углеводные молекулы), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые могут применяться, включают пептиды меланомных антигенов, такие как пептид gp100, антиген MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназу, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, изложенное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут использовать в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления изобретения противоопухолевые вакцины включают в себя белки от вирусов, причастных к раковым заболеваниям человека, таких как вирус папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпеса саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации со специфическим опухолевым антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, изложенное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут комбинировать с иммунизацией дендритными клетками для активации сильных противоопухолевых реакций.

Соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливаются на экспрессирующие Fe альфа или Fe гамма рецепторы эффекторные клетки по отношению к опухолевым клеткам. Соединения по настоящему описанию могут также комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунную восприимчи-

вость хозяина.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления изобретения комбинации соединений по настоящему описанию с другими терапевтическими агентами могут вводить пациенту до, во время и/или после трансплантата костного мозга или трансплантата стволовых клеток. Соединения по настоящему описанию могут применять в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения различных опухолей гемопоэтического происхождения.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединения изложенные в любом из пунктов формулы изобретения и описанные в данном документе, или их соли могут использовать в комбинации с вакцинами, для стимуляции лечения иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых такой терапевтический подход может быть особенно полезным, включают патогены, для которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины не полностью эффективны. Она включают в себя, но не ограничиваются ими, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярию, лейшманию, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему описанию, включают, но не ограничиваются вирусом папилломы человека, вирусом гриппа, вирусами гепатита А, В, С или D, аденовирусом, вирусом оспы, вирусом простого герпеса, вирусом цитомегаловируса человека, вирусом тяжелого острого респираторного синдрома, вирусом Эбола, вирусом кори, вирусом герпеса (например VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна Барр), флавивирусами, экзавирусами, риновирусами, вирусами Коксаки, коронавирусами, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом паротита, ротавирусом, вирусом кори, вирусом краснухи, парвовирусом, вирусом вакцины, вирусом HTLV, вирусом денге, папилломавирусом, вирусом моллюска, полиовирусом, вирусом бешенства, вирусом JC и вирусом арбовирусного энцефалита.

К патогенным бактериям, вызывающим инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему описанию, относятся, в частности, хламидии, риккетсиальные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиелла, протеус, серратия, псевдомонас, легионелла, возбудитель дифтерии, сальмонелла, бациллы, возбудитель холеры, возбудитель столбняка, возбудитель ботулизма, возбудитель сибирской язвы, возбудитель чумы, возбудитель лептоспироза и бактерии болезни Лайма.

К патогенным грибам, вызывающим инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему описанию, относятся, в частности, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т.д.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*. К патогенным паразитам, вызывающим инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему описанию, относятся, в частности, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Способы безопасного и эффективного введения большинства из этих химиотерапевтических средств известны специалистами в данной области. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение множества химиотерапевтических агентов описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, издание 1996 г., Medical Economics Company, г. Монтвейл, штат Нью-Джерси, США), описание которой включено в данный документ посредством ссылки, как если бы она была изложена в полном объеме.

Как представлено во всем документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т.п. могут комбинировать с настоящим соединением в однократной или непрерывной дозированной форме, или же их могут вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Фармацевтические препараты и дозированные формы.

При использовании в виде фармацевтических средств соединения по настоящему описанию могут вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут готовить способом, хорошо известным в фармацевтической области, и могут применять различными путями, в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, а также в зависимости от подлежащей лечению области. Введение может быть местным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе небулайзером; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает в себя внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное или инъекционное или инфузионное введение; или внутрочерепное, например интратекальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может выполняться в виде одной болюсной дозы, или может выполняться, например, с помощью насоса для непрерывной перфузии. Фармацевтические композиции и препараты для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут требоваться или быть желательными традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустите-

ли и т.п.

Это описание также включает фармацевтические композиции, которые содержат как активный ингредиент, соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (наполнителями). В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного введения. При изготовлении композиций по настоящему описанию активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда наполнитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, которое действует в качестве носителя, несущей среды или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут представлять в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, каше, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердой или жидкой среды), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных инъекционных растворов и стерильных порошков в упаковке.

При изготовлении препарата активное соединение может измельчаться для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение по существу нерастворимо, его можно измельчать до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение по существу водорастворимо, то размер частиц может корректироваться путем измельчения, чтобы обеспечить по существу равномерное распределение в препарате, например около 40 меш.

Соединения по настоящему описанию могут измельчаться с использованием известных процедур измельчения, таких как влажное измельчение, для получения размера частиц, подходящего для формирования таблеток и для других типов препаратов. Тонкодисперсные (состоящие из наночастиц) препараты соединений по настоящему описанию могут готовить с помощью известных в данной области техники процессов, например, см. международную заявку № WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих наполнителей включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метил целлюлозу. Препараты могут дополнительно включать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenzoаты; подслащающие агенты; и ароматизирующие агенты. Композиции по настоящему описанию могут составлять таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, пролонгированное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту путем использования процедур, известных в данной области техники.

Композицию могут составлять в единичной дозированной форме, причем каждое дозирование содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 до около 500 мг, активного ингредиента. Термин "единичные дозированные формы" относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по настоящему описанию содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что в этом изобретении осуществляются композиции, содержащие от около 5 до около 10, от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45 или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по настоящему описанию содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что в этом изобретении осуществляются композиции, содержащие от около 50 до около 100, от около 100 до около 150, от около 150 до около 200, от около 200 до около 250, от около 250 до около 300, от около 350 до около 400 или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по настоящему описанию содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что в этом изобретении осуществляются композиции, содержащие от около 500 до около 550, от около 550 до около 600, от около 600 до около 650, от около 650 до около 700, от около 700 до около 750, от около 750 до около 800, от около 800 до около 850, от около 850 до около 900, от около 900 до около 950 или от около 950 до около 1000 мг активного ингредиента.

В сходных дозировках могут использовать соединения, описанные в данном документе, в способах и применениях по настоящему описанию.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Тем не менее легко понять, что количество фактически вводимого соединения по изобретению, как правило, определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, в том числе подлежащего лечению патологического состояния, выбранного пути введения, конкретного вводимого соединения, возраста, массы и реакции отдельного пациента, тяжести сим-

птомов у пациента и т.п.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем для формирования твердой преформовочной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему описанию. При приведении этих преформовочных композиций к однородным, активный ингредиент, как правило, равномерно распределяется по всей композиции, так чтобы композицию можно было легко разделять на равным образом эффективные единичные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Эта твердая преформовочная смесь затем разделяется на единичные дозированные формы, описанного выше типа, содержащие, например, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему описанию.

Таблетки или пилюли по настоящему описанию могут покрывать оболочкой или иным образом смешивать для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать компонент внутренней дозировки и внешней дозировки, причем последний может находиться в виде оболочки поверх первой. Два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который обеспечивает устойчивость распадения в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить неизменным в двенадцатиперстную кишку или задерживаться при высвобождении. Для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий могут использовать различные вещества, такие вещества включают в себя ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут включать соединения и композиции по настоящему описанию, для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или их смеси, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят пероральным или назальным путем через дыхательные пути для получения местного или системного эффекта. Композиции могут распылять с использованием инертных газов. Растворы для распыления могут вдыхать непосредственно из устройства для распыления, либо устройство для распыления могут прикреплять к маске для лица, накидке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции могут вводить перорально или назально из устройств, доставляющих препарат соответствующим образом.

Препараты для местного применения могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, полиоксиэтилен-алкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т.п. Композиции носителей для кремов могут базироваться на воде в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, например глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, соответственно в комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения препараты для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1; по меньшей мере около 0,25; по меньшей мере около 0,5; по меньшей мере около 1; по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 мас.% соединения по настоящему описанию. Препараты для местного применения могут соответственно упаковывать в тубы, например, по 100 г, которые по желанию могут дополняться инструкциями по лечению выбранного показания, например псориаза или другого кожного заболевания.

Количество вводимого пациенту соединения или композиции будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. В терапевтических применениях композиции могут вводить уже страдающему от заболевания пациенту в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от болезненного состояния, подвергаемого лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса тела и общее состояние пациента и т.п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме одной или более фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут стерилизовать обычными методиками стерилизации или их могут стерильно фильтровать. Водные растворы могут упаковывать для использования как есть или лиофилизировать, причем лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. Обычно pH препаратов соединения составляет от 3 до 11, предпочтительнее от 5 до 9 и предпочтительнее всего от 7 до 8. Легко понять, что использование некоторых из вышеперечисленных наполнителей, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения по настоящему описанию может варьироваться в соответствии,

например, с конкретным применением, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента, а также от решения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по настоящему описанию в фармацевтической композиции может варьировать в зависимости от ряда факторов, включающих дозировку, химические свойства (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по настоящему описанию могут предоставлять в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% мас./об, соединения для парентерального введения. Некоторые обычные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав наполнителя и способ введения препарата. Эффективные дозы могут экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из экспериментов *in vitro* или на исследовательских системах с модельными животными.

Композиции по настоящему описанию могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Меченые соединения и методы анализа.

Другой аспект по настоящему описанию относится к меченым соединениям по настоящему описанию (радиоактивная метка, флуоресцентная метка и т.д.), которые могут использовать не только в методах визуализации, но также в анализах как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения РЗК в образцах тканей, включая человека, и для идентификации лигандов РЗК путем ингибирования связывания меченого соединения. Замена одного или более атомов соединений по настоящему описанию могут также использоваться при создании дифференцированных моделей ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и выделение). Соответственно, в настоящее описание включены анализы РЗК, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее описание дополнительно включает изотопно-меченые соединения по настоящему описанию. "Изотопно-" или "радиоизотопно-меченное" соединение представляет собой соединение по настоящему описанию, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового номера, как правило, обнаруженных в природе (т.е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему описанию, включают в себя, но не ограничиваются ^2H (также записывается как D для обозначения дейтерия), ^3H (также записывается как T для обозначения трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему описанию могут замещать атомом дейтерия (например, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы формулы (I) могут необязательно замещать атомом дейтерия, например $-\text{CD}_3$ является результатом замещения $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильные групп описанных формул могут быть пердеитерированы.

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут заменять или замещать изотопами атомов из природного или искусственного множества. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении, представленном в данном документе, могут заменять или замещать дейтерием (например, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы могут замещать атомами дейтерия, например $-\text{CD}_3$ является результатом замещения $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение включает 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения все атомы водорода в соединении могут заменять или замещать атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода любого из алкильного, алкенильного, алкинильного, арильного, фенильного, циклоалкильного, гетероциклоалкильного или гетероарильного заместителей, или $-\text{C}_{1-6}$ алкилсвязывающих групп, описанных в данном документе, каждый необязательно заменен атомом дейтерия.

Методы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно меченые соединения могут использовать в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, возникающие в результате большей метаболической стабильности, например увеличенного периода полувыведения *in vivo* или пониженных требований к дозировкам, и, следовательно, они могут быть предпочтительнее при некоторых обстоятельствах (см., например, A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 55, 308-312). В частности,

замещение по одному или более сайтам метаболизма может давать одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, включенный в состав соединений с короткоживущей радиоактивной меткой, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для введения метки *in vitro* и конкурентных анализов РІЗК могут использоваться соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для применений с визуализацией радиоактивными метками могут применяться ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Подразумевается, что "радиоактивно меченое" или "меченое соединение" представляет собой соединение, которое содержит включенный по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее описание может дополнительно включать методы синтеза для включения радиоизотопов в соединения по настоящему описанию. Методы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и средний специалист в данной области техники легко распознает методы, применимые к соединениям по настоящему описанию.

Меченое соединение по настоящему описанию могут применять в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, новосинтезированное или идентифицированное соединение (т.е. исследуемое соединение), которое содержит метку, могут оценивать по его способности к связыванию РІЗК путем отслеживания изменения его концентрации при приведении в контакт с РІЗК, посредством отслеживания метки. Например, исследуемое соединение (меченое) могут оценивать по его способности уменьшать связывание с другим соединением, которое, как известно, связывается с РІЗК (т.е. стандартным соединением). Соответственно, способность исследуемого соединения к конкуренции со стандартным соединением за связывание с РІЗК непосредственно коррелирует с аффинностью его связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах стандартное соединение мечено, а исследуемые соединения не мечены. Соответственно, для оценки конкуренции между стандартным и исследуемым соединениями отслеживают концентрацию меченого стандартного соединения и, таким образом, устанавливают относительную аффинность связывания исследуемого соединения.

Наборы.

В настоящее описание также включены фармацевтические наборы, используемые, например, при лечении и/или предотвращении связанных с РІЗК заболеваний или нарушений, таких как рак, которые включают в себя один или более контейнеров, вмещающих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по настоящему описанию. Такие наборы могут дополнительно включать, при желании, один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.п., что будет очевидно специалистам в данной области техники. В этот набор также могут включать инструкции, как в виде листовок-вкладышей, так и в виде этикеток, с указанием количеств вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

Настоящее изобретение будет более подробно описано с помощью конкретных примеров. Следующие примеры предложены для пояснительных целей и не предназначены для ограничения данного изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области техники легко распознают ряд некритических параметров, которые можно изменить или модифицировать с получением по существу идентичных результатов. Соединения примеров были определены как ингибиторы РІЗКу в соответствии с по меньшей мере одним анализом, описанным в данном документе.

Примеры

Препаративные очистки ЖХ-МС некоторых из полученных соединений осуществляли на системах массонаправленного фракционирования Waters. Основные настройки оборудования, протоколы и программное обеспечение для управления этими системами были подробно описаны в литературе (см. например "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)).

Очищенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХМС) для анализа чистоты в одном или двух следующих условиях: прибор=Agilent 1260 ХЖ/МСД; метод с рН 2: колонка=Waters Sunfire C18, размер частиц 5 мкм, 2,1×50 мм, подвижная фаза: А=0,025% ТФУ в воде и В=ацетонитрил, градиент=от 2 до 90% В длительностью 4 мин со скоростью потока 2,0 мл/мин; метод с рН 10: колонка=Waters XBridge C18, размер частиц 5 мкм, 2,1×50 мм, подвижная фаза: А=0,05% NH_4OH в воде и В=ацетонитрил, градиент=от 2 до 90% В длительностью 4 минуты со скоростью потока 2,0 мл/мин.

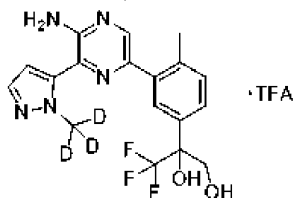
Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративных масштабах методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с использованием де-

тектора МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Ниже приведены типичные препаративные условия для колонок препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ): очистка при pH=2: колонка Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм или Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм, элюирование с подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, разделяющий градиент оптимизировали для каждого соединения с использованием протокола оптимизации специфического метода для соединений, как описано в литературе (см. например "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)). очистка при pH=10: колонка Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм, элюирование с подвижной фазой А: 0,1% NH₄OH в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, разделяющий градиент оптимизировали для каждого соединения с использованием протокола оптимизации специфического метода для соединений, как описано в литературе (см. например Blom et al.).

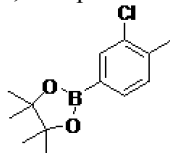
Стереохимическое обоснование.

Широко изучено асимметричное дигидроксилирование олефинов по Шарплессу, и его основа как модель энантиоселективности хорошо зарекомендовала себя (Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. J. Org. Chem., 1992, 57, 2768-2771; и Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547. Вкратце, применение смеси AD-mix-α (содержащей (DHQD)₂-PHAL) при дигидроксилировании проп-1-ен-2-илбензола дает (S)-2-фенилпропан-1,2-диола. Применение смеси AD-mix-β (содержащей (DHQD)₂-PHAL) при дигидроксилировании проп-1-ен-2-илбензола дает (R)-2-фенилпропан-1,2-диол (Sharpless and Kolb, выше). Moreno-Dorado et al. распространили этот метод на трифторметильные случаи (например, (3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензол дает (S)-3,3,3-трифтор-2-фенилпропан-1,2-диол при обработке смесью AD-mix-α и дает (R)-3,3,3-трифтор-2-фенилпропан-1,2-диол при обработке смесью AD-mix-β) и стереохимический продукт проверяли последующим превращением в хорошо известные соединения, специфическое вращение которых, как было обнаружено, согласовывались с литературными значениями (Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14, 503-510). Без связи с какой-либо одной теорией, при дигидроксилировании, выполняемом в примерах на виниловых аренах, авторы ожидают получить (S)-конфигурацию с помощью смеси AD-mix-α и (R)-конфигурации с помощью смеси AD-mix-β.

Пример 1а. 2-(3-(5-Амино-6-(1-(метил-d₃)-1Н-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер).

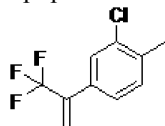


Стадия 1. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



Дегазированную смесь 4-бром-2-хлор-1-метилбензола (12,0 г, 58,4 ммоль, Aldrich), ацетата калия (17,2 г, 175 ммоль), бис(пинаколат)дибора (16,3 г, 64,2 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,91 г, 2,34 ммоль) в диоксане (120 мл) нагревали при 75°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-5% EtOAc в гексанах, давала продукт в виде белого твердого вещества (11,7 г, 80%). ЖХМС для C₁₃H₁₉BClO₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=253,1; найдено 253,0.

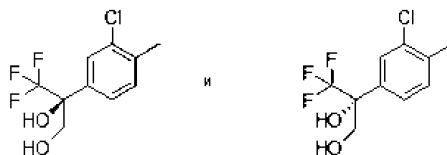
Стадия 2. 2-Хлор-1-метил-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензол.



Дегазированную смесь 2-(3-хлор-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (11,7 г, 46,6 ммоль), 2-бром-3,3,3-трифторпроп-1-ена (11,4 г, 65,2 ммоль, Aldrich), K₂CO₃ (1,0 М в воде, 140 мл, 140 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,63 г, 2,33 ммоль) в THF (300 мл) нагревали при 65°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстраги-

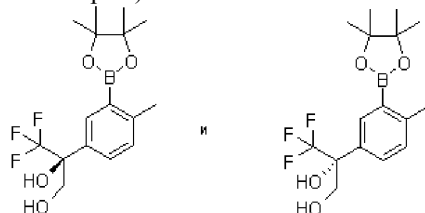
ровали EtOAc. Органический слой промывали водой, потом раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и удаляли растворитель *in vacuo*. Очистка посредством флэш-хроматографии, элюирование гексанами, давала продукт в виде желтого масла (8,56 г, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.00-5.96 (m, 1H), 5.81-5.76 (m, 1H), 2.42 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -64.93 (s).

Стадия 3. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (обогащенный одним энантиомером).



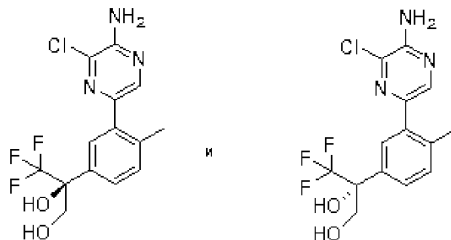
К суспензии смеси AD-mix- α (54,4 г, 116 ммоль) в воде (100 мл) при 0°C добавляли раствор 2-хлор-1-метил-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензола (8,56 г, 38,8 ммоль) в *t*-BuOH (100 мл). Затем смесь перемешивали при 6°C в течение 46 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане при 0°C, и добавляли сульфит натрия (18 г). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Удаляли трет-бутанол *in vacuo*, и водную смесь экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и удаляли растворитель *in vacuo*. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, давала продукт в виде бесцветного масла (8,7 г, 88%). Благодаря применению смеси AD-mix- α , предположительно продукт был обогащен (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=11,9$, 6,1 Гц, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,70 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,88-1,79 (дд, $J=7,1$, 6,3 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -77,25 (с).

Стадия 4. 3,3,3-Трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол (обогащенный одним энантиомером).



Дегазированную смесь 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (со стадии 3, обогащенный одним изомером (предположительно (S)-энантиомер), 1,00 г, 3,93 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,99 г, 11,8 ммоль), ацетата калия (2,31 г, 23,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,180 г, 0,196 ммоль) и 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенила (0,374 г, 0,785 ммоль) в диоксане (12 мл) нагревали в герметичном флаконе на масляной бане, поддерживаемой при температуре 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite® и растворитель удаляли *in vacuo*. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде масла (1,0 г, 73%). ЖХМС для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BF}_3\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$: рассчитано $m/z=364,2$; найдено 364,2 (аналитические условия с pH 10).

Стадия 5. 2-(3-(5-Амино-6-хлорпирозин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (выделены отдельные энантиомеры).



Дегазированную смесь 5-бром-3-хлорпирозин-2-амин (0,163 г, 0,780 ммоль, Ark Pharm), 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола (0,300 г, 0,867 ммоль, обогащенного одним изомером (предположительно (S)-энантиомер) со стадии 4), Na_2CO_3 (0,276 г, 2,60 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,035 г, 0,043 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) нагревали до температуры 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, и двухфазную смесь фильтровали через Celite®. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали другой порцией EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-70% EtOAc/гексаны, давала продукт в виде масла. ЖХМС

для $C_{14}H_{14}ClF_3N_3O_2$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=348,1$; найдено 348,1. Энантиомеры разделяли хиральной хроматографией (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкМ, загрузка: 75 мг в 5,0 мл EtOH, элюирование 45% EtOH в гексанах при 20 мл/мин в течение 10 мин). Время удерживания пика 1: 6,5 мин, время удерживания пика 2: 8,9 мин. Пик 1 считали (S)-энантиомером, тогда как пик 2 считали (R)-энантиомером. Пик 1 использовали на стадии 6.

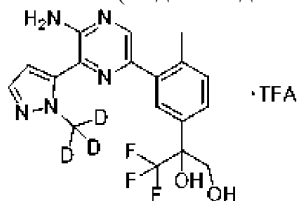
Пик 1: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,26 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,39 (с, 3H). Пик 2: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (с, 1H), 7,56 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,32 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,09 (уш с, 2H), 4,28 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,84 (уш с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,15 (уш с, 1H).

Стадия 6. 2-(3-(5-Амино-6-(1-(метил- d_3)-1H-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола трифторуацетатная соль (получен единственный энантиомер).

Дегазированную смесь 2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (0,120 г, 0,345 ммоль, пик 1 со стадии 5), 1-(метил- d_3)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (219 мг, 1,04 ммоль, полученный как в Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals (2012), 55(13), pp.467-469), и аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (28 мг, 0,035 ммоль) в растворе Na_2CO_3 (1,0 М в воде, 1,04 мл, 1,04 ммоль) и диоксане (3,0 мл) нагревали до 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ-МС (pH=2).

Лиофилизация элюента давала продукт в виде белого твердого вещества (0,200 г, 44%). Продукт считали (S)-энантиомером, (S)-2-(3-(5-амино-6-(1-(метил- d_3)-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом, по подробно описанным выше причинам. ЖХМС, рассчитано для $C_{18}H_{16}D_3F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=397,2$, найдено: 397,1. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,20 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,39 (уш с, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

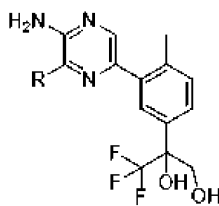
Пример 1b. 2-(3-(5-Амино-6-(1-(метил- d_3)-1H-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер).



Следовали процедуре примера 1a, стадия 6, используя пик 2 из примера 1a, стадия 5. Дегазированную смесь 2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (0,020 г, 0,058 ммоль, пик 2 из примера 1a, стадия 5) и 1-(метил- d_3)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (36,4 мг, 0,173 ммоль, полученный как в Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals (2012), 55(13), pp.467-469), и аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (4,7 мг, 5,7 мкмоль) в диоксане (2 мл) и раствора Na_2CO_3 (1,0 М, 0,173 мл, 0,173 ммоль) нагревали до 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH=2) с получением продукта в виде белого твердого вещества (8,0 мг, 27%). Продукт считали (R)-энантиомером, (R)-2-(3-(5-амино-6-(1-(метил- d_3)-1H-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, по подробно описанным выше в примере 1a, стадия 5, причинам. ЖХМС, рассчитано для $C_{18}H_{16}D_3F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=397,2$, найдено: 397,1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,20 (с, 1H), 7,66 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=7,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,37 (уш с, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

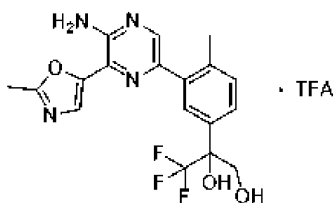
Пример 2-7. Если не указано иное, соединения в табл. 1, были синтезированы в соответствии с процедурой, описанной для примера 1a, с использованием соответствующих бороновых сложных эфиров или бороновых кислот. Как подробно описано выше, был выделен единственный энантиомер, и его считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше).

Таблица 1

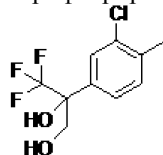


№ примера	Название соединения	R	ЖХМС
2	2-(3-(5-Амино-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом)		Рассчитано для $C_{18}H_{19}F_3N_5O_2$ (M+H) ⁺ : m/z=394,1; найдено: 394,1
3	2-(3-(5-Амино-6-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом)		Рассчитано для $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ (M+H) ⁺ : m/z=380,1; найдено: 380,0
4	2-(3-(5-Амино-6-(3-метилизоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(3-метилизоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом)		Рассчитано для $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ (M+H) ⁺ : m/z=395,1; найдено 395,1.
5	2-(3-(5-Амино-6-(изотиазол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(изотиазол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом)		Рассчитано для $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2S$ (M+H) ⁺ : m/z=397,1; найдено: 397,1
6	2-(3-(5-Амино-6-(изотиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(изотиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом, трифторацетатной солью)		Рассчитано для $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2S$ (M+H) ⁺ : m/z=397,1; найдено: 397,0
7	2-(3-(5-Амино-6-(3-метилизотиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(3-метилизотиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом)		Рассчитано для $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2S$ (M+H) ⁺ : m/z=411,1; найдено: 411,1

Пример 9. 2-(3-(5-Амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).

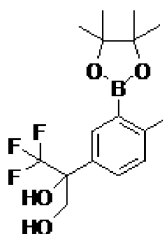


Стадия 1. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (получена рацемическая смесь).



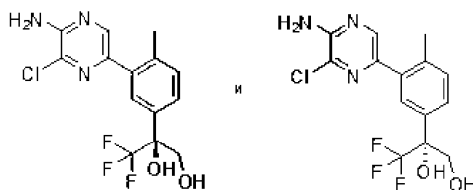
К раствору 2-хлор-1-метил-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензола (3,00 г, 13,6 ммоль, полученный как в примере 1а, стадия 2) в ацетоне (30 мл) и воде (30 мл) добавляли NMO (2,07 г, 17,7 ммоль) и OsO₄ (4% в воде, 5,19 мл, 0,816 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-50% EtOAc в гексанах, давала продукт в виде масла (2,86 г, 76%).

Стадия 2. 3,3,3-Трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол (получена рацемическая смесь).



Дегазированную смесь 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (рацемическая смесь со стадии 1, 1,00 г, 3,93 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,99 г, 11,8 ммоль), ацетата калия (2,31 г, 23,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,180 г, 0,196 ммоль) и 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенила (0,374 г, 0,785 ммоль) в диоксане (12,0 мл) нагревали в герметичном флаконе на масляной бане при температуре 120°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite® и растворитель удаляли in vacuo. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде масла (1,0 г, 73%). ЖХМС для C₁₆H₂₆BF₃NO₄ (M+NH₄)⁺: рассчитано m/z=364,2; найдено 364,2 (аналитические условия с pH 10).

Стадия 3. (S)-2-(3-(5-Амино-6-хлорпипразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол и (R)-2-(3-(5-Амино-6-хлорпипразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (выделены отдельные энантиомеры).



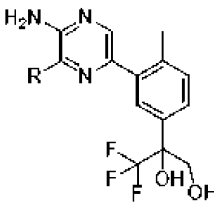
Во флакон загружали 5-бром-3-хлорпипразин-2-амин (0,379 г, 1,82 ммоль, Ark Pharm), 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол (0,700 г, 2,02 ммоль) и диоксан (30 мл). Реакционную смесь дегазировали, добавляли смесь Na₂CO₃ (0,643 г, 6,07 ммоль) в воде (10 мл), потом аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,083 г, 0,101 ммоль), и смесь снова дегазировали. Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли и экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, и удаляли растворитель in vacuo. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-100% EtOAc в гексанах, давала продукт в виде светло-желтого масла (506 г, 72%). Энантиомеры разделяли хиральной хроматографией (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкМ, загрузка: 45 мг в 1,8 мл EtOH, элюирование 45% EtOH в гексанах при 20 мл/мин в течение 10 мин). Время удерживания пика 1: 6,0 мин, время удерживания пика 2: 7,7 мин. Пик 1 использовали на стадии 4. Пик 1 считали (S)-энантиомером, на основании тех же условий разделения, как использованные в примере 1а, стадия 5. ЖХМС для C₁₄H₁₄ClF₃N₃O₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=348,1; найдено 348,1.

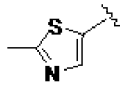
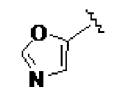
Пример 4. 2-(3-(5-Амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).

Дегазированная смесь 2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (100 мг, 0,288 ммоль, пик 1 со стадии 3), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (0,180 г, 0,863 ммоль, Ark Pharm) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (23,5 мг, 0,029 ммоль) в диоксане (3 мл) и раствора Na_2CO_3 (1,0 М в воде, 0,86 мл, 0,86 ммоль) нагревали в герметичном флаконе на масляной бане, поддерживаемой в течение ночи при температуре 120°C. На основе определения на стадии 3, продукт считают (S)-энантиомером. Препаративная ВЭЖХ-МС (pH=2) давала продукт в виде светло-желтого твердого вещества (0,080 г, 54%). Продукт считали (S)-энантиомером, (S)-2-(3-(5-амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом. ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=395,1$; найдено 395,1. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

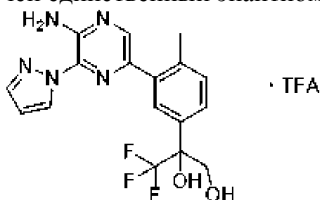
Примеры 10 и 11. Если не указано иное, соединения в табл. 2, были синтезированы в соответствии с процедурой, описанной для примера 9, с использованием соответствующих бороновых сложных эфиров или бороновых кислот. Без связи с какой-либо теорией, считается, что нижеприведенные соединения представляют собой (S)-энантиомер.

Таблица 2



№ примера	Название соединения	R	ЖХМС
10	2-(3-(5-Амино-6-(2-метилтиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(2-метилтиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом)		Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=411,1$; найдено 411,1.
	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,61 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).		
11	2-(3-(5-Амино-6-(оксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(оксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом)		Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=381,1$; найдено 381,1
	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).		

Пример 12. 2-(3-(5-Амино-6-(1H-пиразол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).

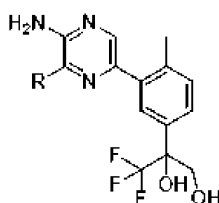


Смесь 2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (17 мг, 0,049 ммоль, пик 1 из примера 1а, стадия 5; благодаря применению смеси AD-mix- α на стадии 3 примера 1а, которая далее привела к получению пика 1 примера 1а, стадия 5, считается, что реагент в данном случае представляет собой (S)-энантиомер 2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (см. стереохимическое обоснование выше), 1H-пиразол (10,0 мг, 0,147 ммоль), и карбоната цезия (48 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (1 мл) нагревали на масляной бане, поддерживаемой при температуре 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли MeOH и фильтровали. Очистка посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH 2) давала желаемый продукт

в виде белого твердого вещества (5,0 мг, 20%). Продукт считали (S)-энантимером, (S)-2-(3-(5-амино-6-(1H-пиразол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-дио́лом. ЖХМС, рассчитано для $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=380,1; найдено 380,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (дд, J=2,6, 0,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=2,5, 1,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,43 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -74,79 (с), -75,54 (с).

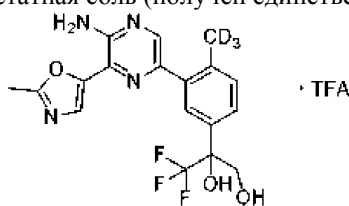
Пример 13-15. Если не указано иное, соединения в таблице 3, были синтезированы в соответствии с процедурой, описанной для примера 12, с использованием соответствующих гетероциклов. Как подробно описано выше, благодаря применению смеси AD-mix-α на стадии 3 примера 1а, которая затем привела к получению пика 1 примера 1а, стадия 5, считается, что продукты в таблице ниже представляют собой (S)-энантиомер.

Таблица 3

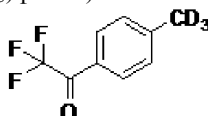


№ примера	Название соединения	R	ЖХМС
13	2-(3-(5-Амино-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-дио́лом)		Рассчитано для $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ (M+H) ⁺ : m/z=381,1; найдено 381,1
14	2-(3-(5-Амино-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-дио́лом)		Рассчитано для $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ (M+H) ⁺ : m/z=381,1; найдено 381,1
15	2-(3-(5-Амино-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, трифторацетатная соль (выделен единственный энантиомер, считается (S)-2-(3-(5-амино-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-дио́лом)		Рассчитано для $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ (M+H) ⁺ : m/z=381,1; найдено 381,1

Пример 16. 2-(3-(5-Амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-дио́ла трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).



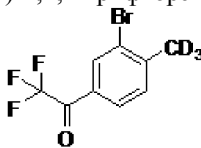
Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-1-(4-(метил-d₃)фенил)этан-1-он.



1,4-Дибромбензол (10,0 г, 42,4 ммоль, Aldrich) в THF (94 мл) и диэтиловый эфир (94 мл) при -78°C обрабатывали по каплям н-бутиллитием (1,6 М в гексанах, 26,5 мл, 42,4 ммоль). Затем добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (6,02 г, 42,4 ммоль, Aldrich), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли дополнительную порцию н-бутиллития (1,6 М в гексанах, 26,5 мл, 42,4 ммоль), и после перемешивания в течение 10 мин добавляли йодметан-d₃ (6,76 г, 46,6 ммоль, Aldrich). После перемешивания в течение 30 мин, добавляли предварительно охлажденную конц. HCl (12,5 мл) в EtOH (6,25 мл). Затем реакционную смесь выливали в 2 N HCl (250 мл). Слои разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта, который использовали без дополнительной очистки. Выход: 7,2 г, 89%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц,

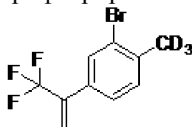
1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -71,33 (с).

Стадия 2. 1-(3-Бром-4-(метил- d_3)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-он.



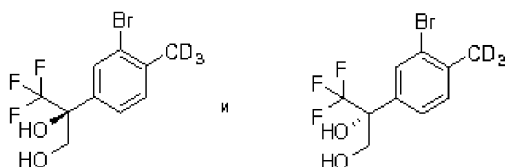
Раствор 2,2,2-трифтор-1-(4-(метил- d_3)фенил)этан-1-она (7,20 г, 37,7 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) медленно по каплям добавляли к смеси хлорида алюминия (11,0 г, 82,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (25 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 5 мин. Затем к нагретой смеси по каплям добавляли бром (1,94 мл, 37,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 1,5 ч, затем при 45°C в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили медленным переливанием в охлажденную льдом смесь DCM и 1 N HCl. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями DCM. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , потом соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта, который использовали без дополнительной очистки. (Выход: 9,9 г, 98%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28-8,22 (м, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -71,50 (с).

Стадия 3. 2-Бром-1-(метил- d_3)-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензол.



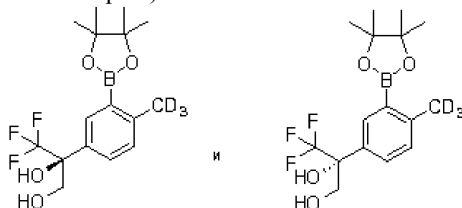
Смесь бромида метилтрифенилфосфония (12,4 г, 34,7 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C обрабатывали *n*-бутиллитием (1,6 М в гексанах, 20,8 мл, 33,3 ммоль), добавляемым по каплям, и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли по каплям раствор 1-(3-бром-4-(метил- d_3)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (7,50 г, 27,8 ммоль) в THF (15 мл), и убирали охлаждающую баню. Смесь оставляли нагреваться до достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и удаляли растворитель *in vacuo*. Очистка посредством флэш-хроматографии (с элюированием медленным градиентом от 0-10% EtOAc в гексанах) давало продукт в виде желтого масла (2,3 г, 23%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,27 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,98 (к, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,78 (к, $J=1,5$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -64,93 (с).

Стадия 4. 2-(3-Бром-4-(метил- d_3)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (обогащенный одним энантиомером).



К суспензии смеси AD-mix- α (18,1 г, 38,7 ммоль) в воде (36 мл) при 0°C добавляли раствор 2-бром-1-(метил- d_3)-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензола (3,46 г, 12,9 ммоль) в *t*-BuOH (36 мл). Смесь перемешивали при 6°C в течение 88 ч. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и добавляли сульфит натрия (6,0 г). После перемешивания в течение 15 мин удаляли *t*BuOH *in vacuo*. Затем водную смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и удаляли растворитель *in vacuo*. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, обеспечила получение продукта (3,2 г, 82%). Благодаря применению смеси AD-mix- α , считается, что продукт обогащен (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,29 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=11,9$, 6,1 Гц, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,77 (с, 1H), 2,00 (т, $J=6,7$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -77,24 (с).

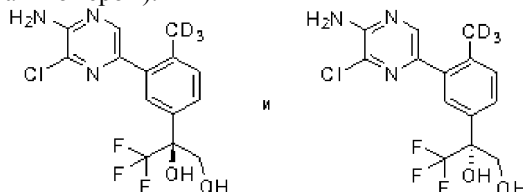
Стадия 5. 3,3,3-Трифтор-2-(4-(метил- d_3)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол (обогащенный одним энантиомером).



Дегазированную смесь 2-(3-хлор-4-(метил- d_3)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (обогащенный

одним изомером, предположительно (S)-энантиомер, как подробно описано выше) со стадии 4 (0,50 г, 1,6 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,05 г, 4,14 ммоль), ацетата калия (0,975 г, 9,93 ммоль) и хлорида трифенилфосфинпалладия (0,070 г, 0,099 ммоль) в THF (6,1 мл) нагревали в герметичном флаконе на масляной бане, поддерживаемой при температуре 120°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой и фильтровали. Слои фильтрата разбавляли и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc/гексаны, обеспечила получение продукта (0,39 г, 67%). ЖХМС для C₁₆H₂₃D₃BF₃NO₄ (M+NH₄)⁺: рассчитано m/z=367,2; найдено 367,2 (аналитические условия с pH 10). ЖХМС для C₁₆H₁₉D₃BF₃NaO₄ (M+Na)⁺: рассчитано m/z=372,2; найдено 372,1 (аналитические условия с pH 10). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,31 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,97 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,64 (с, 1H), 1,37 (с, 12H).

Стадия 6. 2-(3-(5-Амино-6-хлорпирозин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (обогащенный одним энантиомером).

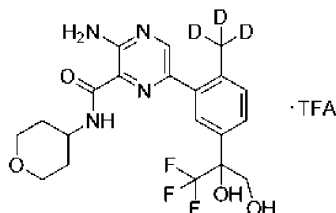


Дегазированную смесь 5-бром-3-хлорпирозин-2-амин (291 мг, 1,40 ммоль, Ark Pharm) и 3,3,3-трифтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола (смесь, обогащенная одним энантиомером, который считают (S)-изомером со стадии 5, 390 мг, 1,11 ммоль) в диоксане (16 мл) обрабатывали раствором Na₂CO₃ (1,0 М, 4,2 мл, 4,2 ммоль) и аддуктом PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (57 мг, 0,070 ммоль). Смесь снова дегазировали, а затем нагревали до температуры 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-80% EtOAc/гексаны, обеспечила получение продукта (0,217 г, 56%). ЖХМС для C₁₄H₁₁D₃ClF₃N₃O₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=351,1; найдено 351,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (с, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,21 (д, J=11,9 Гц, 1H), 3,97 (д, J=11,9 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -77,27 (с). Энантиомеры разделяли хиральной хроматографией (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкМ, загрузка: 90 мг в 1,9 мл EtOH, элюирование 30% EtOH в гексанах при 20 мл/мин в течение 20 мин). Время удерживания пика 1: 8,7 мин, время удерживания пика 2: 13,5 мин. Пик 1 использовали на стадии 7. Пик 1 считали (S)-энантиомером (см. предыдущие стадии).

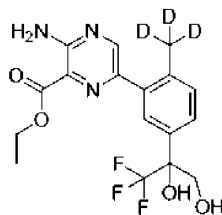
Пример 7. 2-(3-(5-Амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)пирозин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой примера 9, стадия 4, с использованием пика 1 со стадии 6 примера 16. ЖХМС для C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: рассчитано m/z=398,1; найдено 398,1. Продукт считают (S)-энантиомером, (S)-2-(3-(5-амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)пирозин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диолом. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14 (с, 1H), 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,09 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,01 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H).

Пример 17. 3-Амино-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирозин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).

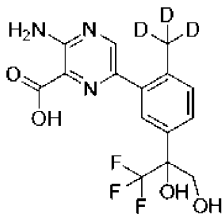


Стадия 1. Этил 3-амино-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пирозин-2-карбоксилат.



2-(3-Амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (0,200 г, 0,570 ммоль; из примера 16, пик 1 со стадии 6, предполагаемый (S)-изомер), этанол (3 мл), триэтиламин (0,32 мл, 2,3 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (47 мг, 0,057 ммоль) соединяли в герметически закрываемом реакционном сосуде. Через реакционную смесь под ее поверхность барботировали монооксид углерода в течение 5 мин, затем реакционную смесь герметизировали и присоединяли баллон с СО. Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в атмосфере СО в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo*, и полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (с элюированием градиентом от 0-80% в EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде бесцветного масла (0,15 г, 67%). ЖХМС для C₁₇H₁₆D₃F₃N₃O₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=389,1; найдено 389,1.

Стадия 2. 3-Амино-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоновая кислота.

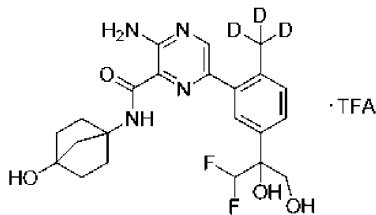


К раствору этил 3-амино-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксилата (0,150 г, 0,386 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли гидроксид лития (46 мг, 1,9 ммоль) в воде (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, и затем удаляли метанол *in vacuo*. Добавляли раствор 1,0 N HCl до достижения pH=7, и полученную смесь экстрагировали с двумя частями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта, который использовали без дополнительной очистки (0,14 мг неочищенного продукта, 100%). ЖХМС для C₁₅H₁₂D₃F₃N₃O₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=361,1; найдено 361,1.

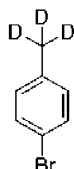
Стадия 3. 3-Амино-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль.

К раствору 3-амино-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтордигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоновой кислоты (0,050 мг, 0,14 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли NATU (79 мг, 0,21 ммоль) и DIEA (0,048 мл, 0,28 ммоль). К этой смеси добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (17 мг, 0,17 ммоль, Combi-Blocks). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали двумя порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты выпаривали, и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ-МС (pH=2) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,030 г, 38%). Продукт считали (S)-изомером (см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для C₂₀H₂₁D₃F₃N₄O₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=444,2; найдено 444,4. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,41-8,37 (с, 1H), 8,35-8,30 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,65-7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,55-7,51 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,36-7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 2H), 3,88-3,81 (м, 2H), 3,44-3,35 (тд, J=11,6, 2,3 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,69-1,57 (кд, J=11,3, 4,3 Гц, 2H).

Пример 18. 3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)-N-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиразин-2-карбоксамид трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).

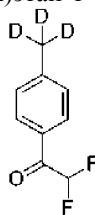


Стадия 1. 1-Бром-4-(метил-d₃)бензол.



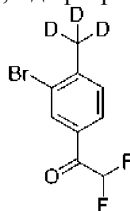
1,4-Дибромбензол (15,0 г, 63,6 ммоль, Aldrich) в THF (280 мл) при -78°C обрабатывали по каплям н-бутиллитием (1,6 М в гексанах, 39,7 мл, 63,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, с последующим добавлением йодметана-d₃ (10,1 г, 69,9 ммоль, Oakwood). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и разбавляли диэтиловым эфиром. Смесь промывали водой (2х), потом соевым раствором (1х). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде желтого масла, который использовали без дополнительной очистки (10,3 г, 93%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,37 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,10-7,05 (д, J=8,0 Гц, 2H).

Стадия 2. 2,2-Дифтор-1-(4-(метил-d₃)фенил)этан-1-он.



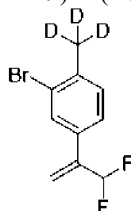
К хорошо перемешиваемой смеси порошка Mg (1,9 г, 78 ммоль, Aldrich) в THF (72,0 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (две капли). Через 10 мин по каплям добавляли раствор 1-бром-4-(метил-d₃)бензола (12,4 г, 71,2 ммоль, полученный методом стадии 1) в THF (54,0 мл). После завершения добавления дополнительно добавляли 1,2-дибромэтан (две капли). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч, и затем смесь охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилацетамид (9,0 г, 65 ммоль, Oakwood) в THF (36,0 мл), и после перемешивания смеси при температуре 0°C в течение 10 мин убирали ледяную баню. Через 40 мин реакцию гасили добавлением 2,0 N HCl (315 мл). После гашения реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли Et₂O и полученные слои разделяли. Водную часть однократно экстрагировали Et₂O. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом от 0-10% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде практически белого твердого вещества (8,85 г, 79%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03-7,95 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38-7,33 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,45-6,02 (т, J=53,6 Гц, 1H).

Стадия 3. 1-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)-2,2-дифторэтан-1-он.



2,2-Дифтор-1-(4-(метил-d₃)фенил)этан-1-он (8,45 г, 48,8 ммоль) охлаждали до 0°C и медленно добавляли концентрированную H₂SO₄ (26,0 мл, 488 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при температуре 0°C и обрабатывали N-бромсукцинимидом (9,12 г, 51,2 ммоль), добавляемым порциями, и перемешивали в течение 1 ч. Отдельно охлаждали смесь воды и MTBE (1:1) до 0°C, затем медленно добавляли к реакционной смеси при 0°C. Водный слой отделяли и экстрагировали двумя дополнительными порциями MTBE. Объединенные органические экстракты промывали 10% Na₂S₂O₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-5% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде светло-желтого масла (10,2 г, 83%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27-8,23 (с, 1H), 7,97-7,89 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43-7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,41-6,10 (т, J=53,4 Гц, 1H).

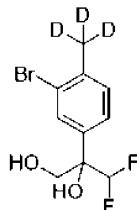
Стадия 4. 2-Бром-4-(3,3-дифторпроп-1-ен-2-ил)-1-(метил-d₃)бензол.



Следуя сходной процедуре, найденной в Organic Letters Vol.4, No.10, 1671-1674, 2002, к раствору

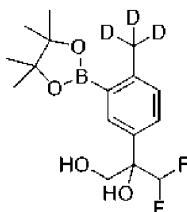
хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I) (3,17 г, 3,42 ммоль) и трифенилфосфина (19,2 г, 73,0 ммоль) в THF (140 мл) в атмосфере N_2 добавляли 2-пропанол (5,62 мл, 73,0 ммоль, высушенный над молекулярными ситами), потом 1-(3-бром-4-(метил- d_3)фенил)-2,2-дифторэтан-1-он (11,5 г, 45,6 ммоль) в THF (42 мл). Затем к смеси медленно добавляли триметилсилилдиазометан (2,0 М в эфире, 39 мл, 78 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч смесь гасили добавлением по каплям уксусной кислоты (5,2 мл, 91 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем выпаривали летучие вещества на ротационном испарителе. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием 100% гексанами, с получением смеси продукта и PPh_3 , которую дополнительно очищали посредством флэш-хроматографии (с элюированием 100% гексанами) с получением продукта в виде желтого масла (5,80 г, 51%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72-7,62 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,37-7,31 (дд, $J=8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 6,55-6,19 (т, $J=55,2$ Гц, 1H), 5,75-5,72 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,69-5,64 (т, $J=2, 3$ Гц, 1H).

Стадия 5. 2-(3-Бром-4-(метил- d_3)фенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диол (обогащенный одним энантиомером).



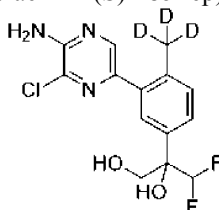
2-Бром-4-(3,3-дифторпроп-1-ен-2-ил)-1-(метил- d_3)-бензол (5,8 г, 23 ммоль) в t BuOH (60,0 мл) добавляли к суспензии смеси AD-mix-alpha (32,5 г, 69,6 ммоль) в воде (60,0 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 3-6°C в течение 48 ч. Затем реакцию гасили добавлением сульфита натрия (10 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем концентрировали посредством ротационного испарения для удаления t BuOH. Водную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде бесцветного масла (5,8 г, 87%). Продукт считали обогащенным (S)-изомером (см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для $C_{10}H_8D_3BrF_2NaO_2$ ($M+Na^+$): рассчитано $m/z=306,1$; найдено 306,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75-7,73 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,30-7,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,08-5,74 (т, $J=55,8$ Гц, 1H), 4,22-4,15 (дд, $J=12,1, 4,8$ Гц, 1H), 3,88-3,80 (дд, $J=12,9, 3,7$ Гц, 1H), 3,47-3,08 (с, 1H).

Стадия 6. 3,3-Дифтор-2-(4-(метил- d_3)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол (обогащенный одним энантиомером).



Дегазированную смесь 2-(3-бром-4-(метил- d_3)фенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диола (2,0 г, 7,0 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,22 г, 12,7 ммоль), ацетата калия (2,07 г, 21,1 ммоль) и дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,395 г, 0,563 ммоль) в THF (40,0 мл) нагревали в герметичном флаконе на масляной бане, поддерживаемой при температуре 120°C в течение 1,5 ч. После охлаждения комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite® и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, с элюированием градиентом от 0-40% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде светло-желтого масла (2,3 г, 99%). ЖХМС для $C_{16}H_{19}D_3BF_2O_3$ ($M+H_2O^+$): рассчитано $m/z=314,2$; найдено 314,2.

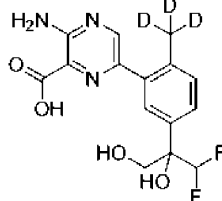
Стадия 7. 2-(3-(5-Амино-6-хлорпиазин-2-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диол (выделен единственный энантиомер, предполагаемый (S)-изомер).



Дегазированную смесь 5-бром-3-хлорпиазин-2-амин (2,01 г, 9,63 ммоль), 3,3-дифтор-2-(4-(метил- d_3)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола (2,9 г, 8,7 ммоль, полученный как стадии 6) и аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,358 г, 0,438 ммоль) в растворе Na_2CO_3 (1,0 М, 26,3 мл, 26,3 ммоль) и диоксан (90,0 мл) нагревали до 100°C в колбе, оснащенной обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между во-

дой и EtOAc. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали двумя добавочными порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-70% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,84 г, 58%). Энантиомеры разделяли хиральной хроматографией (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкм, загрузка: 90 мг в 9,0 мл EtOH, элюирование 45% EtOH в гексанах при 20 мл/мин в течение 16 мин). Время удерживания пика 1: 9,4 мин, время удерживания пика 2: 14,1 мин. Пик 1 считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше), тогда как пик 2 считали (R)-энантиомером. Пик 1 (1,01 г полученного продукта) использовали на стадии 8. ЖХМС для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): рассчитано $m/z=333,1$; найдено 333,1.

Стадия 8. 3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил- d_3)фенил)пиразин-2-карбоновая кислота (получен единственный энантиомер).

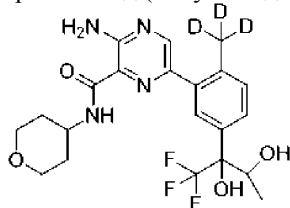


2-(3-(5-Амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диол (0,500 г, 1,50 ммоль; пик 1 со стадии 7), этанол (20,0 мл), триэтиламин (0,838 мл, 6,01 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (123 мг, 0,150 ммоль) соединяли в герметически закрываемом сосуде. Через реакционную смесь под ее поверхность барботировали монооксид углерода в течение 5 мин, затем реакционную смесь герметизировали и присоединяли баллон с CO. Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в атмосфере CO в течение 3,5 ч. Летучие вещества удаляли in vacuo, и полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (с элюированием градиентом от 0-70% в EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта сложного эфира в виде масла (0,440 г). ЖХМС для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{D}_3\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): рассчитано $m/z=371,2$; найдено 371,1. Затем сложный эфир растворяли в MeOH (10,0 мл), и добавляли LiOH (0,180 г, 7,51 ммоль) в воде (10,0 мл). После перемешивания в течение 1,5 ч удаляли MeOH in vacuo. Водную смесь обрабатывали 1,0 N HCl для корректирования до pH=3. Для насыщения раствора добавляли твердый NaCl, и смесь экстрагировали EtOAc (4х). Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (386 мг, 75%). ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{D}_3\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): рассчитано $m/z=343,1$; найдено 343,1.

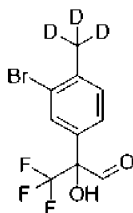
Стадия 9. 3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил- d_3)фенил)-N-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиразин-2-карбоксамид трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).

К раствору 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил- d_3)фенил)пиразин-2-карбоновой кислоты (5,0 мг, 0,015 ммоль) в DMF (0,20 мл) добавляли HATU (8,3 мг, 0,022 ммоль) и DIEA (0,013 мл, 0,073 ммоль). К этой смеси добавляли 4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-ол (2,2 мг, 0,018 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и метанолом, фильтровали, и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH=2). Продукт считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше). Выход: 6,6 мг. ЖХМС для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{D}_3\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): рассчитано $m/z=452,2$; найдено 452,2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41-8,38 (с, 1H), 8,23-8,20 (с, 1H), 7,60-7,57 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (дд, $J=7,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,32-7,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,42-5,99 (т, $J=55,6$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,69 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 4H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,62-1,48 (м, 2H). ^{19}F { ^1H } ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74,15 (с), -129,17 - -130,48 (д, $J_{\text{F-F}}=277,2$ Гц), -133,80 - -135,42 (д, $J_{\text{F-F}}=277,4$ Гц).

Пример 19. 3-Амино-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид (получен единственный изомер).

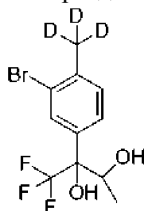


Стадия 1. 2-(3-Бром-4-(метил- d_3)фенил)-3,3,3- трифтор-2-гидроксипропаналь.



2-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (5,0 г, 14,9 ммоль, из примера 16, стадия 4, перед хиральным разделением (обогащен одним энантиомером, считается (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше)) в DCM (80 мл) обрабатывали триэтиламино (27,0 мл, 194 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли комплекс триоксида серы-пиридина (9,48 г, 59,6 ммоль), растворенный в DMSO (67 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, баню убирали, смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 ч. Затем смесь концентрировали посредством ротационного испарения для удаления DCM и триэтиламина, и оставшуюся водную смесь погружали в водяную баню и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Смесь насыщали твердым NaCl и добавляли дополнительный солевой раствор. Смесь экстрагировали одной частью EtOAc (300 мл). Экстракт EtOAc промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток смешивали со 100 мл ацетонитрила и фильтровали для удаления небольшого количества твердого осадка. Фильтрат ацетонитрила концентрировали посредством ротационного испарения с получением 5,20 г неочищенного продукта в виде светло-коричневой пены. Допускали теоретический выход, и продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диол (были выделены два отдельных диастереомера, который каждый впоследствии разделяли на отдельные энантиомеры).



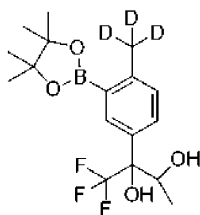
По каплям добавляли бромид метилмагния (3,0 M в Et₂O, 27,8 мл, 83 ммоль) к раствору 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноля (4,9 г, 14 ммоль) в THF (100 мл) при температуре 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4,5 ч. Затем смесь охлаждали на водно-ледяной бане и гасили добавлением 1,0 N HCl. После прекращения выделения газа баню убирали, и добавляли 1,0 N HCl для корректирования до pH=3. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием 100% гексанами, затем градиентом 0-15% EtOAc в гексанах с получением двух диастереомеров: пик 1, основной диастереомер (элюировался первым): 1,84 г. Пик 2, минорный диастереомер (элюировался вторым): 0,62 г.

Каждый диастереомер (каждый обогащенный одним энантиомером считался (S)-конфигурацией по третичному спирту, выше) отдельно замещали для хиральной очистки, и отбирали только основной энантиомер при хиральном разделении (считался (S)-конфигурацией по третичному спирту, выше).

Первый диастереомер, элюированный в ходе флэш-хроматографии, подвергали хиральной ВЭЖХ для разделения энантиомеров (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкМ, загрузка: 50 мг в 1,0 мл EtOH, элюирование 5% EtOH в гексанах при 20 мл/мин в течение 17 минут). Время удерживания пика 1: 11,3 мин, время удерживания пика 2: 12,5 мин. Пик 2 был основным энантиомером, и таким образом считался (S)-конфигурацией по третичному спирту (см. стереохимическое обоснование выше). Этот единственный энантиомер впоследствии использовали на стадии 3.

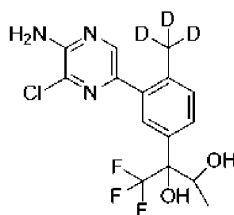
Второй диастереомер, элюированный в ходе флэш-хроматографии, подвергали хиральной ВЭЖХ для разделения энантиомеров (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкМ, загрузка: 30 мг в 0,9 мл EtOH, элюирование 30% EtOH в гексанах при 20 мл/мин в течение 12 минут). Время удерживания пика 1: 6,25 мин, время удерживания пика 2: 10,5 мин. Пик 1 был основным энантиомером, и таким образом считался (S)-конфигурацией по третичному спирту (см. стереохимическое обоснование выше).

Стадия 3. 1,1,1-Трифтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2,3-диол (получен единственный изомер).



Дегазированную смесь 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диола (0,500 г, 1,58 ммоль, пик 2, полученный из хирального разделения первого элюированного диастереомера при флэш-хроматографии на стадии 2), бис(пинаколато)дибора (723 мг, 2,85 ммоль), ацетата калия (466 мг, 4,74 ммоль) и хлорида трифенилфосфин палладия (89 мг, 0,13 ммоль) в THF (10,0 мл) обрабатывали в герметизированной пробирке на масляной бане, поддерживаемой при температуре 120°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite® и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, с элюированием градиентом 0-20% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде светло-желтого масла. Допускали теоретический выход, и продукт использовали на стадии 4.

Стадия 4. 2-(3-(5-Амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диол (получен единственный изомер).

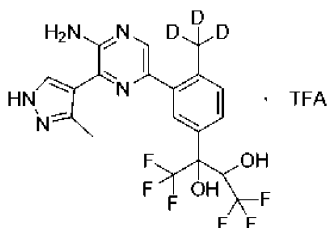


Дегазированную смесь 5-бром-3-хлорпиразин-2-амин (362 мг, 1,74 ммоль, Ark Pharm), 1,1,1-трифтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2,3-диол (574 мг, 1,58 ммоль, со стадии 3) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (64 мг, 0,079 ммоль) в диоксане (15,0 мл) и раствора Na₂CO₃ (1,0 M, 4,74 мл, 4,74 ммоль) нагревали до температуры 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительный аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (64 мг, 0,079 ммоль), и смесь нагревали в течение 1,5 ч при температуре 100°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, затем двухфазную смесь фильтровали через Celite® для удаления твердых веществ. Слои фильтрата разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-60% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (466 мг, 81%). ЖХМС для C₁₅H₁₃D₃ClF₃N₃O₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=365,1; найдено 365,2.

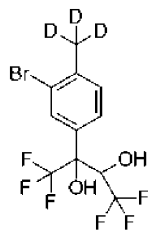
Стадия 5. 3-Амино-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксибутан-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирозин-2-карбоксамид (получен единственный изомер).

Указанное в заголовке соединение получали следующими процедурами, представленными в примере 17, стадии с 1 по 3, с использованием 2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диола со стадии 4. Продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH=10). Продукт считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для C₂₁H₂₃D₃F₃N₄O₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=458,2; найдено 458,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,38-8,35 (с, 1H), 8,35-8,30 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72-7,57 (уш с, 1H), 7,57-7,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48-7,41 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,39-5,77 (уш с, 1H), 5,54-4,78 (уш с, 1H), 4,45-4,37 (к, J=6,3 Гц, 1H), 4,07-3,94 (м, 1H), 3,89-3,79 (дт, J=11,4, 3,6 Гц, 2H), 3,47- 3,36 (тд, J=1,5, 2,3 Гц, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,70-1,57 (м, 2H), 0,90-0,79 (д, J=6,3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, DMSO) δ -69,03- -75,88 (с).

Пример 20. 2-(3-(5-Амино-6-(3-метил-1Н-пирозол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диол, трифторацетатная соль (получен единственный диастереомер, обогащенный одним энантиомером).

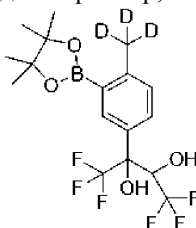


Стадия 1. 2-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диол (выделены два диастереомера, каждый обогащен одним энантиомером).



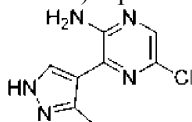
Раствор 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаналь (0,30 г, 0,85 ммоль, из примера 19, стадия 1) в сухом THF (1,7 мл) охлаждали до температуры 0°C и добавляли триметил(трифторметил)силан (0,31 мл, 2,1 ммоль). Обработывали желтую смесь TBAF (1,0 М в THF, 0,017 мл, 0,017 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут при температуре 0°C, убирали водяную баню, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин с подогреванием до комнатной температуры. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C, и добавляли воду (0,17 мл, 9,4 ммоль) и TBAF (1,0 М в THF, 0,17 мл, 0,17 ммоль). Убирали охлаждающую баню, и смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разводили солевым раствором (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой промывали 1,0 N HCl (2×25 мл), потом солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом от 0-15% EtOAc в гексанах, с получением двух отдельных диастереомеров (каждый обогащен одним энантиомером, считавшимся (S)-конфигурацией по третичному спирту (см. стереохимическое обоснование выше)). Пик 1 (элюировался первым): 92 мг, 29%. Пик 2 (элюировался вторым): 68 мг, 22%.

Стадия 2. 1,1,1,4,4,4-Гексафтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил)бутан-2,3-диол (получен единственный диастереомер, обогащенный одним энантиомером).



Указанный в заголовке продукт получали с использованием процедуры Примера 19, стадия 3, с использованием 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диола (92 мг, 0,20 ммоль, пик 1 со стадии 1), с получением указанного в заголовке соединения (15 мг). ЖХМС для C₁₇H₂₃D₃BF₆NO₄ (M+NH₄)⁺: рассчитано m/z=435,2; найдено 435,2.

Стадия 3. 5-Хлор-3-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2-амин.



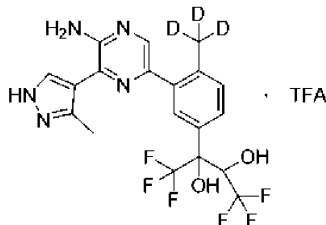
В колбу загружали 3-бром-5-хлорпиразин-2-амин (0,24 г, 1,2 ммоль, D-L Chiral Chemicals), 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,24 г, 1,2 ммоль, Aldrich), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (0,041 г, 0,058 ммоль) и фторид цезия (0,53 г, 3,5 ммоль). Добавляли трет-бутиловый спирт (6,1 мл) и воду (1,6 мл), и смесь дегазировали и нагревали до температуры 60°C в течение 1,5 ч, затем при 70°C в течение ночи, потом при 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями EtOAc, и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM, с получением бледно желтого твердого вещества (0,14 г, 58%). ЖХМС для C₈H₉ClN₅ (M+H)⁺: рассчитано m/z=210,1; найдено 210,1.

Стадия 4. 2-(3-(5-Амино-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диол, трифторацетатная соль (получен единственный диастереомер, обогащенный одним энантиомером).

Во флакон для микроволнового реактора загружали 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2,3-диол (15 мг, 0,029 ммоль, со стадии 2, единственный диастереомер, обогащенный одним энантиомером), 5-хлор-3-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2-амин (9,1 мг, 0,043 ммоль, со стадии 3) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (4,7 мг, 5,8 ммоль). Добавляли THF (0,5 мл), потом раствор K₂CO₃ (1,0 М, 0,086 мл, 0,086 ммоль). Реакционную смесь дегазировали барботированием через этот раствор потока азота в течение 5 мин, а затем нагревали в микроволновке при 130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и метанолом, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH=2) с получением продукта в виде соли TFA (3,7 мг). Продукт считали обогащенным (S)-изомером по

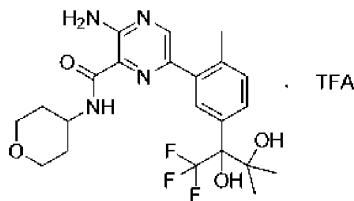
третичному спирту (см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для $C_{19}H_{15}D_3F_6N_5O_2$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=465,2$; найдено 465,1. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,04-8,00 (с, 1H), 7,95-7,92 (с, 1H), 7,74-7,70 (с, 1H), 7,60-7,54 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,38-7,34 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,83-4,76 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, MeOD) δ -72,13- -72,41 (с), -75,50 - -75,75 (с), -77,24 - -77,60 (с).

Пример 21. 2-(3-(5-Амино-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2,3-диол, трифторацетатная соль (получен единственный диастереомер, обогащенный одним энантиомером).

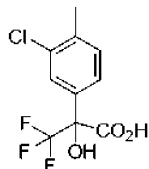


Указанный в заголовке продукт получали с использованием процедуры примера 20, стадии 2-4, с использованием пика 2 из примера 20, стадия 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде единственного диастереомера, обогащенного одним энантиомером. Продукт считали обогащенным (S)-изомером по третичному спирту (см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для $C_{19}H_{15}D_3F_6N_5O_2$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=465,2$; найдено 465,1. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,02-8,01 (с, 1H), 7,95-7,94 (с, 1H), 7,91-7,88 (с, 1H), 7,79-7,74 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,70-4,47 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,55-2,33 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, MeOD) δ -72,71 - -73,13 (с), -77,33- -77,52 (с), -77,58 - -78,04 (с).

Пример 22. 3-Амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидрокси-3-метил-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль, (обогащенный одним энантиомером).

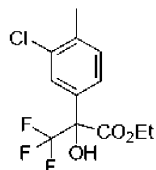


Стадия 1. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановая кислота (обогащенная одним энантиомером).



Выполняли процедуру, сходную с описанной в Tetrahedron: Asymmetry Vol. 5, No. 8, pp. 1413-1476, 1994, следующим образом: к смеси 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (0,70 г, 2,8 ммоль, пример 1a, стадия 3 (обогащенный одним энантиомером, считавшийся (S)-энантиомером, см. стереохимическое обоснование, выше)), $NaHCO_3$ (0,346 г, 4,12 ммоль) и платины (5% на углеводе, 1,07 г, 0,275 ммоль) в воде (50,0 мл) добавляли одну каплю концентрата Antifoam A, 100% (№ A5633 по каталогу). Затем смесь нагревали при температуре 75°C в течение ночи, с одновременным плавным барботированием через этот раствор потока воздуха (проходящим в реакционную колбу под действием вакуума). Добавляли дополнительную платину (5% на углеводе, 0,644 г, 0,165 ммоль), и смесь перемешивали в тех же условиях в течение, в целом, 40 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Celite® и ополаскивали водой. Добавляли 1,0 N HCl для достижения pH=2, и экстрагировали водную смесь EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали водой, потом солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом от 0-100% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества, загрязненного непрореагировавшим диолом.

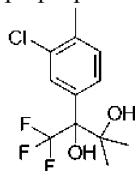
Стадия 2. Этил 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноат (обогащенный одним энантиомером).



2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановую кислоту (0,50 г, 1,5 ммоль, смесь со

стадии 1) в EtOH (4,0 мл) обрабатывали концентрированной H_2SO_4 (0,079 мл, 1,5 ммоль). Смесь герметично закрывали и нагревали при температуре 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-15% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде бесцветного масла (0,33 г, 42% за две стадии). ЖХМС для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺: рассчитано $m/z=279,0$; найдено 278,9.

Стадия 3. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-3-метил-2,3-диол (обогащен одним энантиомером).

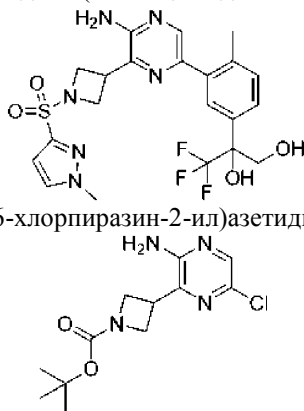


Добавляли по каплям бромид метилмагния (3,0 М в Et_2O , 1,85 мл, 5,56 ммоль) к раствору этил 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноата (0,33 г, 1,1 ммоль) в THF (10 мл) при температуре 0°C . Затем смесь доводили до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительный бромид метилмагния (3,0 М в Et_2O , 0,185 мл, 0,556 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали на водно-ледяной бане и гасили осторожным добавлением 1,0 N HCl. После прекращения выделения газа добавляли дополнительную 1,0 N HCl для корректирования до $\text{pH}=3$. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-20% EtOAc в гексанах, с получением продукта в виде бесцветного масла (0,22 г, 70%). ЖХМС для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺: рассчитано $m/z=265,1$; найдено 265,0.

Стадия 4. 3-Амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидрокси-3-метил-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пирин-4-ил)пирозин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (обогащенный одним энантиомером).

Указанное в заголовке соединение получали, следуя процедуре примера 1а, стадии 4-5, с последующей процедурой примера 17, стадии 1-3, с использованием 2-(3-хлор-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-3-метил-2,3-диола (обогащен одним энантиомером, считался (S)-, см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: рассчитано $m/z=469,2$; найдено 469,2. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,36-8,30 (с, 1H), 7,80-7,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69-7,61 (дд, $J=7,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,17-4,05 (м, 1H), 4,02-3,93 (дт, $J=11,8, 3,5$ Гц, 2H), 3,62-3,51 (тд, $J=11,6, 2,3$ Гц, 2H), 2,46-2,38 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,31-1,28 (с, 3H), 1,28-1,24 (с, 3H).

Пример 23. 2-(3-(5-Амино-6-(1-((1-метил-1Н-пирозол-3-ил)сульфонил)азетидин-3-ил)пирозин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (обогащен одним энантиомером).



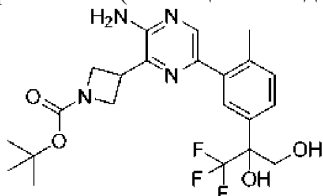
Стадия 1. трет-Бутил 3-(3-амино-6-хлорпирозин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат.

Загружали цинковую пыль (активированную процедурой, найденной в WO2011/143365, описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме) (0,627 г, 9,59 ммоль) в сухую колбу и суспендировали в DMA (2,5 мл). Добавляли 1,2-дибромэтан (0,031 мл, 0,36 ммоль) и TMSCl (0,092 мл, 0,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин. Медленно добавляли трет-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилат (2,04 г, 7,20 ммоль, Oakwood) в DMA (6,0 мл) к этой смеси, которая была погружена в воду для поддержания температуры ниже 65°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч и дегазировали барботированием потока азота через смесь в течение 5 мин.

В отдельную колбу загружали 3-бром-5-хлорпирозин-2-амин (0,50 г, 2,4 ммоль, D-L Chiral Chemicals), аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (0,118 г, 0,144 ммоль) и йодид меди (I) (0,057 г, 0,30 ммоль). Добавляли DMA (6,0 мл), и смесь дегазировали барботированием потока азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли раствор, содержащий цинкорганическое соединение в DMA, удалив каких-либо остаточные твердые соединения цинка. Затем реакционную смесь нагревали

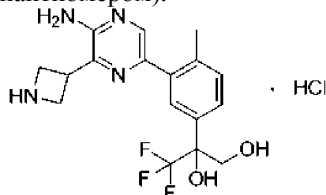
при температуре 80°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, с элюированием градиентом от 0-100% EtOAc в гексанах, с получением продукта (0,62 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{18}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=285,1; найдено: 285,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96-7,90 (с, 1H), 4,78-4,65 (с, 2H), 4,35-4,22 (м, 4H), 3,79-3,69 (п, J=7,4 Гц, 1H), 1,48-1,44 (с, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил 3-(3-амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиазин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (обогащенный одним энантиомером).



Дегазированную смесь трет-бутил 3-(3-амино-6-хлорпиазин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,615 г, 2,16 ммоль), 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола (0,748 г, 2,16 ммоль, обогащенный одним энантиомером, считавшийся (S)-, выше), и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl= (0,088 г, 0,11 ммоль) в диоксане (10,8 мл) и Na₂CO₃ (1,0 М в воде, 6,5 мл, 6,5 ммоль) нагревали в герметизированном флаконе на масляной бане, поддерживаемой при 120°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и достаточным количеством воды для растворения твердых веществ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали двумя добавочными порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, с элюированием медленным градиентом от 0-100% EtOAc в гексанах (выход: 400 мг, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{28}F_3N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=469,2; найдено 469,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12-7,99 (с, 1H), 7,68-7,57 (с, 1H), 7,53-7,47 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,39-7,33 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,66-4,56 (с, 2H), 4,45-4,25 (м, 4H), 4,07-3,93 (м, 2H), 3,87-3,78 (м, 1H), 2,48-2,40 (с, 3H), 1,49-1,41 (с, 9H).

Стадия 3. 2-(3-(5-Амино-6-(азетидин-3-ил)пиазин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол, соль HCl (обогащенный одним энантиомером).

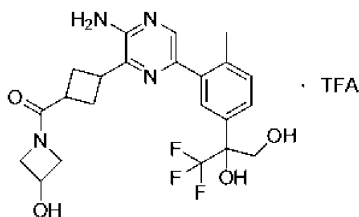


Раствор трет-бутил 3-(3-амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиазин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,32 г, 0,68 ммоль) обрабатывали HCl (1,25 М в MeOH (полученным разбавлением к. раствора HCl с помощью MeOH), 10,0 мл, 12,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Добавляли дополнительный HCl (1,25 М в MeOH, 10,0 мл, 12,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч. Испаряли летучие вещества с получением соли HCl, и продукт использовали без дополнительной очистки.

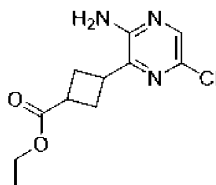
Стадия 4. 2-(3-(5-Амино-6-(1-((1-метил-1H-пиазол-3-ил)сульфонил)азетидин-3-ил)пиазин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (обогащен одним энантиомером).

2-(3-(5-Амино-6-(азетидин-3-ил)пиазин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола гидроксидную соль (0,010 г, 0,025 ммоль) в DCM (0,25 мл) обрабатывали DIPEA (0,026 мл, 0,15 ммоль) и 1-метил-1H-пиазол-3-сульфонилхлоридом (4,5 мг, 0,025 ммоль, Maybridge). Через 1 час реакцию гасили добавлением небольшого количества воды и раствора гидроксида аммония. Смесь концентрировали посредством ротационного испарения для удаления DCM, и смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ-МС (pH=10) с получением указанного в заголовке соединения (обогащенного одним энантиомером, считавшегося (S)-, см. стереохимическое обоснование выше) (5 мг, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}F_3N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z=513,2; найдено: 513,1. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,93-7,90 (с, 1H), 7,63-7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59-7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 6,84-6,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 4H), 4,14-4,09 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,09-4,05 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,03-3,94 (п, J=8,1 Гц, 1H), 3,56-3,46 (с, 3H), 2,36-2,14 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, MeOD) δ -78,08 - -78,59 (с).

Пример 24. (3-(3-Амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиазин-2-ил)циклобутил(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона трифторацетатная соль (получен единственный энантиомер).



Стадия 1. Этил 3-(3-амино-6-хлорпиразин-2-ил)циклобутан-1-карбоксилат (получена смесь цис- и транс-изомеров).



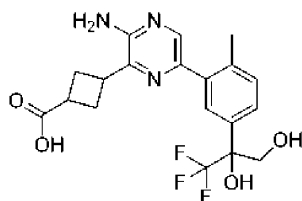
Дегазировали смесь 3-бром-5-хлорпиразин-2-амин (545 мг, 2,61 ммоль, D-L Chiral Chemicals) и дихлорида [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридинил)палладия(II) (178 мг, 0,261 ммоль) в DMA (18,2 мл).

Отдельно загружали флакон цинком (свежеактивированный и высушенный в соответствии с процедурой, найденной в WO2011/143365, 1,49 г, 22,8 ммоль), и флакон продували N_2 и нагревали тепловой пушкой, затем охлаждали. Добавляли сухой THF (20 мл). Добавляли 1,2-дибромэтан (0,20 мл, 2,4 ммоль) и смесь нагревали тепловой пушкой до начала отгонки, а затем охлаждали до комнатной температуры. Этот цикл нагревания и охлаждения выполняли три раза. Добавляли TMSCl (0,60 мл, 4,7 ммоль). Смесь нагревали до 50°C на масляной бане, и по каплям добавляли этил 3-йодциклобутан-1-карбоксилат (2,0 г, 7,9 ммоль, полученный как описано в WO2014/200882, описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме) в THF (10 мл). Смесь поддерживали при температуре 50°C в течение около 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и дегазировали барботированием потока азота через эту смесь в течение 5 мин. Затем данную смесь добавляли к раствору 3-бром-5-хлорпиразин-2-амин,у указанному выше, удалив твердые соединения цинка. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1,75 ч, затем до 80°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом от 0-75% EtOAc в гексанах, с получением продукта (0,35 г, 52%). Цис- и транс- изомеры являются частично разделяемыми, однако продукт на следующую стадию переносили в виде смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{15}ClN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=256,1$; найдено: 256,0.

Первый элюированный диастереомер: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97-7,73 (с, 1H), 4,64-4,32 (с, 2H), 4,29-4,14 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,72-3,52 (м, 1H), 3,27-3,10 (м, 1H), 2,80-2,51 (м, 4H), 1,35-1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Второй элюированный диастереомер: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98-7,78 (с, 1H), 4,59-4,45 (с, 2H), 4,21-4,12 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,47-3,35 (п, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,26-3,15 (м, 1H), 2,77-2,57 (м, 4H), 1,31-1,25 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2. 3-(3-Амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота (выделены два диастереомера; (цис и транс); каждый получен как единственный энантиомер).



Продукт примера 1а, стадия 3, (2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол) подвергали хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2x250 мм, 5 мкм, загрузка: 55 мг в 1,0 мл EtOH, элюирование 5% EtOH в гексанах при 20 мл/мин в течение 25 мин). Время удерживания пика 1: 19,3 мин, время удерживания пика 2: 22,3 мин. Пик 1 считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше), тогда как пик 2 считали (R)-энантиомером. Собирали пик 1 и превращали в 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол в соответствии с процедурой примера 1а, стадия 4. Дегазированную смесь 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола, полученного таким образом (0,322 г, 0,931 ммоль), этил 3-(3-амино-6-хлорпиразин-2-ил)циклобутан-1-карбоксилата (0,119 г, 0,465 ммоль, смесь цис- и транс-изомеров со стадии 1) и аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,019 г, 0,023 ммоль) в диоксане (2,3 мл) и Na_2CO_3

(1,0 М в воде, 1,4 мл, 1,4 ммоль) нагревали в герметизированном флаконе в масляной бане при температуре 120°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительный 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (те же количества) как для дегазированного раствора в диоксане (2,3 мл) и нагревание продолжали в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и MeCN, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ-МС (pH=2, Waters Xbridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм, 60 мл/мин, подвижная фаза А: Водн. (0,1% TFA), подвижная фаза В: MeCN, 16,6-42,2% В длительностью 12 мин). Отдельно выделяли два диастереомера продукта карбоновой кислоты. Впоследствии использовали пик 2 на стадии 3.

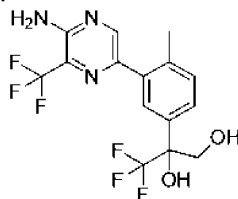
Пик 1 (элюировался первым, время удерживания: 5,9 мин). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=412,1$; найдено 412,3.

Пик 2 (элюировался вторым, время удерживания: 6,7 мин). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=412,1$; найдено 412,3. Пик 2 использовали на стадии 3.

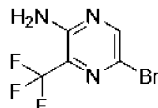
Стадия 3. (3-(3-Амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)циклобутил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон (получен единственный энантиомер)

К 3-(3-амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоте (0,011 г, 0,027 ммоль, получен из пика 2 стадии 2), гидрохлориду азетидин-3-ола (3,6 мг, 0,053 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,023 мл, 0,13 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли HATU (0,015 г, 0,040 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ-МС (pH=2). Продукт считали (S)-конфигурацией по третичному спирту, выше). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=467,2$; найдено 467,1. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90-7,82 (с, 1H), 7,75-7,66 (с, 1H), 7,62-7,52 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,41-7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,63-4,53 (м, 1H), 4,39-4,31 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 1H), 4,14-4,06 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,06-3,98 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,84-3,71 (м, 2H), 2,75-2,62 (м, 4H), 2,50-2,46 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, MeOD) δ -77,26 - -77,60 (с), -78,10 - -78,35 (с).

Пример 25. 2-(3-(5-Амино-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (получен единственный энантиомер).



Стадия 1. 5-Бром-3-(трифторметил)пиразин-2-амин.



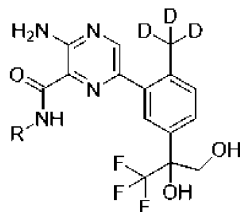
К 3-(трифторметил)пиразин-2-амину (0,020 г, 0,12 ммоль, Oakwood) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,022 г, 0,12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между DCM и водой, и водную часть экстрагировали тремя частями DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, с элюированием градиентом от 0-25% EtOAc в гексанах с получением кристаллического твердого вещества (0,013 г, 44%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,44-8,23 (с, 1H), 5,22-4,98 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -65,04 - -69,69 (с).

Стадия 2. 2-(3-(5-Амино-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (получен единственный энантиомер).

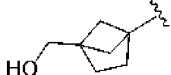
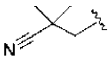
Дегазированную смесь 5-бром-3-(трифторметил)пиразин-2-амина (0,030 г, 0,12 ммоль, получен как на стадии 1), 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола (0,043 г, 0,124 ммоль, единственный энантиомер, полученный как описано в примере 24, стадия 2) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (5,0 г, 6,2 ммоль) в диоксане (0,6 мл) и Na_2CO_3 (1,0 М в воде, 0,37 мл, 0,37 ммоль) нагревали в герметизированном флаконе на масляной бане, поддерживаемой при 120°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой в достаточном количестве для растворения твердых веществ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали двумя добавочными порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ-МС (pH=10). Продукт считали (S)-конфигурацией по третичному спирту (см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=382,1$; найдено 382,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43-8,37 (с, 1H), 7,68-7,57 (с, 1H), 7,53-7,44 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42-7,32 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,19-5,08 (с, 2H), 4,38-4,28 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,99-3,91 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,85-3,63 (уш с, 1H), 2,49-2,30 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -65,20 - -70,41 (с), -74,01 - -80,34 (с).

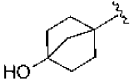
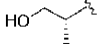
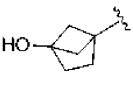
Пример 26-37. Соединения в табл. 4 получены методом примера 17, с использованием соответствующих аминов вместо тетрагидро-2Н-пиран-4-амин на стадии 3. Если соединение выделяли в виде соли TFA, для очистки применяли препаративную ВЭЖХ-МС (pH=2). Если соединение выделяли в виде свободного основания, для очистки применяли препаративную ВЭЖХ-МС (pH=10).

Таблица 4



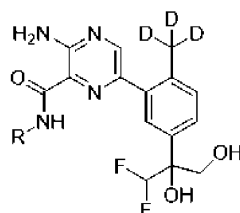
№ примера	Название соединения	R	ЖХМС
	¹ H ЯМР		
26	3-Амино- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-цианоциклобутил)-6-(2-(метил-d ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₀ H ₁₈ D ₃ F ₃ N ₅ O ₃ (M+H) ⁺ : m/z=439,2; найдено: 439,4
	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,89-7,25 (уш с, 2H), 7,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,49 (г, J=8,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,05 (тт, J=10,0, 8,1 Гц, 1H), 2,62-2,53 (м, 4H).		
27	3-Амино- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-(метил-d ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₁ H ₂₃ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z=458,2; найдено: 458,1
	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,32 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 4,09 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,02 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,74 (тд, J=9,8, 4,1 Гц, 1H), 3,49 (тд, J=9,8, 4,2 Гц, 1H), 2,15-1,98 (м, 2H), 1,86-1,61 (м, 2H), 1,53-1,23 (м, 4H).		
28	3-Амино- <i>N</i> -((<i>транс</i>)-3-гидрокси-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-(2-(метил-d ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₀ H ₂₁ D ₃ F ₃ N ₄ O ₅ (M+H) ⁺ : m/z=460,2; найдено: 460,1
	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,73-7,52 (уш с, 2H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,17 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,99 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,98-3,88 (м, 2H), 3,85-3,74 (м, 3H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,04 (дд, J=11,1, 9,8 Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 1H).		
29	3-Амино- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-6-(2-(метил-d ₃)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₀ H ₁₈ D ₃ F ₆ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z=498,2; найдено: 498,1
	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,74-7,49 (уш с, 2H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,19 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,22-4,12 (м, 1H), 3,98-3,89 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 2H), 2,45-2,33 (м, 2H).		

30	3-Амино- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для $C_{20}H_{21}D_3F_3N_4O_4$ (M+H) ⁺ : m/z=444,2; найдено: 444,1
	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,32 (с, 1H), 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,17 (п, J=7,2 Гц, 1H), 4,09 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,02 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,67-2,55 (м, 2H), 2,33-2,18 (м, 2H), 1,49 (с, 3H).		
31	(<i>S</i>)-3-Амино- <i>N</i> -(4-(гидроксиметил)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид (единственный энантиомер)		Рассчитано для $C_{22}H_{23}D_3F_3N_4O_4$ (M+H) ⁺ : m/z=470,2; найдено: 470,1
	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,69-7,54 (уш с, 2H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,16 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,46 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,97-3,84 (м, 2H), 3,49 (д, J=5,4 Гц, 2H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,49-1,41 (м, 2H).		
32	(<i>S</i>)-3-Амино- <i>N</i> -(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид (единственный энантиомер)		Рассчитано для $C_{21}H_{21}D_3F_3N_4O_4$ (M+H) ⁺ : m/z=456,2; найдено: 456,1
	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,86 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,17 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,51 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,93 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,48 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,95 (с, 6H).		
33	3-Амино- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((<i>S</i>)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид (единственный энантиомер)		Рассчитано для $C_{18}H_{19}D_3F_3N_4O_4$ (M+H) ⁺ : m/z=418,2; найдено: 418,3
34	(<i>S</i>)-3-Амино- <i>N</i> -(2-циано-2-метилпропил)-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид (единственный энантиомер)		Рассчитано для $C_{20}H_{20}D_3F_3N_5O_3$ (M+H) ⁺ : m/z=441,2; найдено: 441,1
	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,68-7,54 (уш с, 2H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,43 (уш с, 1H), 5,17 (уш с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,50 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,33 (с, 6H).		

35	(S)-3-Амино-N-(4-гидроксипиридин-2-ил)-6-(2-(метил-d ₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиперазин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₂ H ₂₃ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z=470,2; найдено: 470,1
36	3-Амино-N-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-(метил-d ₃)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиперазин-2-карбоксамид (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₁₈ H ₁₉ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z=418,2; найдено: 418,3
37	(S)-3-Амино-N-(4-гидроксипиридин-2-ил)-6-(2-(метил-d ₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиперазин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₁ H ₂₁ D ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z=456,2; найдено: 456,1

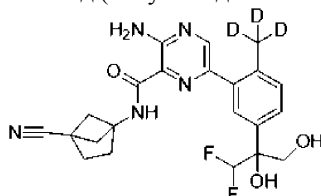
Получали амин, требовавшийся для синтеза примера 37, как описано в WO2017/223414, описание которой включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Соединения в табл. 5 получены методом примера 18, с использованием соответствующих аминов вместо 4-аминопиридин-2-ола на стадии 9. Если соединение выделяли в виде соли TFA, для очистки применяли препаративную ВЭЖХ-МС (pH=2). Если соединение выделяли в виде свободного основания, для очистки применяли препаративную ВЭЖХ-МС (pH=10).

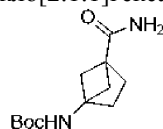


№ примера	Название соединения	R	ЖХМС
38	3-Амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d ₃)фенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₁ H ₂₄ D ₃ F ₂ N ₄ O ⁺ (M+H) ⁺ : m/z=440,2; найдено: 440,2
	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (т, J=55,6 Гц, 1H), 3,78 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,69 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,62-3,48 (м, 2H), 1,99-1,80 (м, 2H), 1,69-1,54 (м, 2H), 1,35-1,10 (м, 4H). ¹⁹ F{ ¹ H} ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -74,05 (с), -129,75 (д, J _{F-F} =277,6 Гц), -134,32 (д, J _{F-F} =277,2 Гц).		
39	3-Амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d ₃)фенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₁ H ₂₄ D ₃ F ₂ N ₄ O ⁺ (M+H) ⁺ : m/z=440,2; найдено: 440,3
	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (т, J=55,6 Гц, 1H), 3,78 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,69 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,61-3,50 (м, 1H), 3,47-3,30 (м, 1H), 2,01-1,80 (м, 2H), 1,71-1,52 (м, 2H), 1,37-1,12 (м, 4H). ¹⁹ F{ ¹ H} ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ -74,45 (с), -129,80 (д, J _{F-F} =277,4 Гц), -134,32 (д, J _{F-F} =277,4 Гц).		

Пример 40. (S)-3-Амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)пиразин-2-карбоксамид (получен единственный энантиомер).

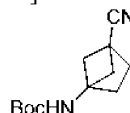


Стадия 1. трет-Бутил (4-карбамоилбицикло[2.1.1]гексан-1-ил)карбамат.



Раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (250 мг, 1,0 ммоль) (№ SPC-a643 по каталогу Spirochem) и триэтиламина (0,17 мл, 1,2 ммоль) в THF (5,0 мл) при -15°C обрабатывали этилхлорформиадом (0,11 мл, 1,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси добавляли гидроксид аммония (15 М, 7,0 мл, 52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали двумя добавочными порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (220 мг, 88%). ЖХМС для C₁₂H₂₁N₂O₃ (M+H)⁺: рассчитано m/z=241,2, найдено 241,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,30 (уш с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 1,93 (уш, 2H), 1,70 (с, 4H), 1,49 (с, 2H), 1,38 (с, 9H).

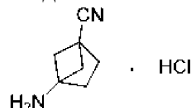
Стадия 2. трет-Бутил (4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)карбамат.



Трихлорацетилхлорид (0,54 мл, 4,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил (4-

карбамоилбицикло[2.1.1]гексан-1-ил)карбамата (290 мг, 1,2 ммоль, получен в соответствии с методом стадии 1) и триэтиламина (1,4 мл, 9,7 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Через 40 мин реакцию гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃, и водную смесь экстрагировали DCM. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (с элюированием градиентом 0-20% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (230 мг, 86%). ЖХМС для C₁₂H₉N₂O₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=223,1, найдено 223,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 2,35 (уш, 2H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 3. 4-Аминобицикло[2.1.1]гексан-1-карбонитрил, соль хлористоводородной кислоты.

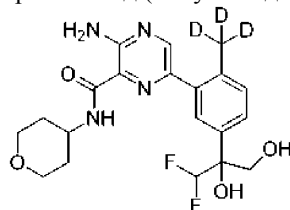


трет-Бутил (4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)карбамат (0,99 г, 4,5 ммоль, полученный методом стадии 2) растворяли в DCM (50 мл) и добавляли HCl в диоксане (4,0 М, 11 мл, 44 ммоль). Смесь перемешивания в течение ночи, и удаляли летучие вещества in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,7 г, 100%). ЖХМС для C₇H₁₁N₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=123,1, найдено 123,2. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (с, 3H), 2,26-2,20 (м, 2H), 2,11-2,06 (м, 2H), 1,89-1,82 (м, 4H).

Стадия 4. 3-Амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)пиразин-2-карбоксамид (получен единственный энантиомер).

К раствору 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)пиразин-2-карбоновой кислоты (считали (S)-энантиомером, 50 мг, 0,15 ммоль, из примера 18, стадия 8) в DMF (1,5 мл) добавляли HATU (72 мг, 0,19 ммоль) и N,N-диизопропиленэтиламин (0,10 мл, 0,58 ммоль). К этой смеси добавляли 4-аминобицикло[2.1.1]гексан-1-карбонитрил, соль HCl (28 мг, 0,18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, и органическую смесь промывали водой (2х). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (2х) и объединяли с исходным органическим экстрактом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH 10) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 34%). Продукт считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование, см. выше). ЖХМС для C₂₂H₂₁D₃F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=447,2; найдено: 447,1. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,66-7,50 (уш с, 2H), 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,20 (т, J=55,6 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,09 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=11,8, 5,9 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=11,5, 5,5 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,96-1,90 (м, 2H).

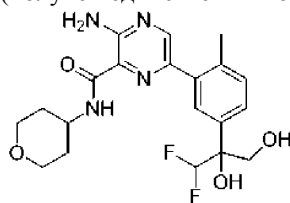
Пример 41. (S)-3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид (получен единственный энантиомер).



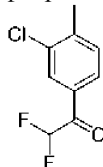
Барботировали монооксид углерода через смесь (S)-2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диола (160 мг, 0,48 ммоль, пик 1 из примера 18, стадия 7, считавшийся (S)-энантиомером), тетрагидро-2H-пиран-4-амина (0,40 мл, 3,9 ммоль, Combi-Blocks № AM-1004), триэтиламина (0,54 мл, 3,9 ммоль) и аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (79 мг, 0,096 ммоль) в диоксане (9,6 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при температуре 90°C под давлением 1 атм. СО в течение ночи.

Летучие вещества удаляли in vacuo, и остаток разбавляли EtOAc и насыщенным раствором NH₄Cl. После перемешивания в течение 15 мин двухфазную смесь фильтровали через Celite®, и слои фильтрата разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография, с элюированием градиентом от 0-100% в EtOAc в гексанах, обеспечивала получение желаемого продукта. Продукт дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH=10) с образованием указанного в заголовке соединения (0,13 г, 63%). Продукт считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для C₂₀H₂₂D₃F₂N₄O₄ (M+H)⁺: m/z=426,2; найдено: 426,2. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71-7,52 (уш с, 1H), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (т, J=55,5 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,85 (дт, J=11,4, 3,5 Гц, 2H), 3,78 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,69 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,40 (тд, J=11,6, 2,3 Гц, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,64 (кд, J=12,5, 11,9, 4,4 Гц, 2H).

Пример 42. (S)-3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирозин-2-карбоксамид (получен единственный энантиомер).

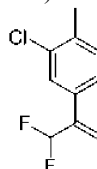


Стадия 1. 1-(3-Хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторэтан-1-он.



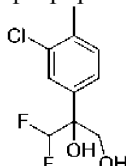
Добавляли 1,2-дибромэтан (2 капли) к интенсивно перемешиваемой смеси порошка Mg (1,2 г, 0,050 моль) в THF (40,0 мл) в колбе, погруженной в водяную баню при комнатной температуре. Через 10 мин по каплям добавляли 4-бром-2-хлор-1-метилбензол (8,9 г, 43 ммоль, Aldrich 528889) в THF (30 мл). После завершения добавления прибавляли еще две капли 1,2-дибромэтана. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, перемешивали в течение 5 мин, и затем по каплям добавляли раствор 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилацетамида (5,0 г, 36 ммоль, Oakwood 034757) в THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Забирали водно-ледяную баню, и реакционную смесь оставляли при перемешивании при комнатной температуре. Реакцию осторожно гасили добавлением 2,0 N HCl (170 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Разделяли слои смеси. Водный слой экстрагировали MTBE (3×120 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1,0 N HCl, водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом от 0-5% EtOAc в гексанах, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (7,0 г, 95%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,04 (м, 1H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,26 (т, J=53,5 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -121,72 (с).

Стадия 2. 2-Хлор-4-(3,3-дифторпроп-1-ен-2-ил)-1-метилбензол.



К раствору хлорида трис(трифенилфосфин)родия (I) (2,4 г, 2,6 ммоль) и трифенилфосфина (14 г, 55 ммоль) в THF (140 мл) в атмосфере N₂ добавляли сухой 2-пропанол (4,2 мл, 55 ммоль), потом раствор 1-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторэтан-1-она (7,0 г, 34 ммоль) в THF (42 мл). К смеси добавляли триметилсилилдiazометан (2,0 М в эфире, 34 мл, 68 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям уксусной кислоты (3,9 мл, 68 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли in vacuo. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием 100% гексанами, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (3,8 г, 55%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,38 (т, J=55,2 Гц, 1H), 5,74 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,68 (т, J=2,3 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -113,20 (с).

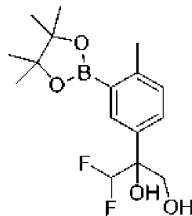
Стадия 3. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диол (обогащен одним энантиомером).



К суспензии смеси AD-mix-α (26,3 г, 56,3 ммоль) в воде (50,0 мл) при 0°C добавляли раствор 2-хлор-4-(3,3-дифторпроп-1-ен-2-ил)-1-метилбензола (3,80 г, 18,8 ммоль) в t-BuOH (50,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 3-6°C в течение 40 ч. Затем реакцию гасили добавлением сульфата натрия (8 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем концентрировали посредством ротационного испарения для удаления tBuOH. Водную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (3,82 г, 86%). Продукт считали обогащенным (S)-

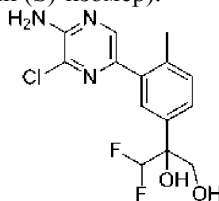
изомером (см. стереохимическое обоснование выше). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=8,1, 1,8$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,91 (т, $J=55,8$ Гц, 1H), 4,19 (ддд, $J=11,6, 6,4, 1,3$ Гц, 1H), 3,91-3,75 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,88 (т, $J=6,3$ Гц, 1H). ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -128,20 (д, $J_{\text{F-F}}=284,4$ Гц), -132,44 (д, $J_{\text{F-F}}=284,3$ Гц).

Стадия 4. 3,3-Дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол (обогащен одним энантиомером).



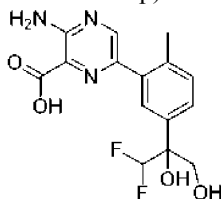
Смесь 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диола (со стадии 3, считался обогащенным (S)-энантиомером, 2,4 г, 10. ммоль), бис(пинаколато)дибора (7,7 г, 30. ммоль), ацетата калия (6,0 г, 61 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,46 г, 0,51 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенила (0,97 г, 2,0 ммоль) в диоксане (80 мл) дегазировали продуванием N_2 в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в герметизированном флаконе при 120°C в течение 3,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite® и концентрировали в условиях ротационного испарителя. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, обеспечила получение указанного в заголовке соединения (4,0 г, допущен теоретический выход). ЖХМС для $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$: $m/z=346,2$; найдено 346,2.

Стадия 5. 2-(3-(5-Амино-6-хлорпирозин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диол (выделен единственный энантиомер, предполагаемый (S)-изомер).



Смесь 5-бром-3-хлорпирозин-2-амин (2,3 г, 11 ммоль), и 3,3-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола (со стадии 4, считался обогащенным (S)-энантиомером, 3,3 г, 10. ммоль) в диоксане (100 мл) дегазировали продуванием N_2 в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли раствор Na_2CO_3 (30. мл, 30. ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,41 г, 0,51 ммоль), и смесь дегазировали продуванием N_2 в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, и двухфазную смесь фильтровали через Celite®. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии, с элюированием градиентом от 0-70% EtOAc в гексанах, обеспечила получение указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 38% за две стадии). Энантиомеры разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2x250 мм, 5 мкМ, загрузка: 90 мг в 1,4 мл EtOH, элюирование 45% EtOH в гексанах при 20 мл/мин). Время удерживания пика 1: 8,2 мин, время удерживания пика 2: 13,2 мин. Пик 1 был основным энантиомером и считался (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше) и использовался на стадии 6 (0,80 г). ЖХМС для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=330,1$; найдено: 330,0. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,53 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=1,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,19 (т, $J=55,6$ Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,07 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 2,33 (с, 3H).

Стадия 6. 3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пирозин-2-карбоновая кислота (получен единственный энантиомер).



Триэтиламин (0,17 мл, 1,2 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (25 мг, 0,031 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-(5-амино-6-хлорпирозин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диола (пик 1 со стадии 5, считался (S)-энантиомером, 0,10 г, 0,31 ммоль) в этаноле (6,0 мл). Через раствор барботировали монооксид углерода в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C под давлением 1 атм. CO в течение 1,5 ч. Летучие вещества удаляли in vacuo. Флэш-

хроматография, с элюированием градиентом от 0-70% EtOAc в гексанах, обеспечивала получение этил 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиазин-2-карбоксилат (0,10 г). ЖХМС для $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=368,1$; найдено 368,1.

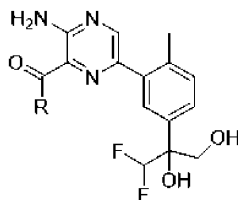
Раствор этил 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиазин-2-карбоксилата (0,10 г, 0,28 ммоль) в MeOH (2,0 мл) обрабатывали раствором LiOH (37 мг, 1,5 ммоль) в воде (2,0 мл). Смесь перемешивали в течение 25 мин, и удаляли MeOH in vacuo. Водную смесь подкисляли до pH=3 добавлением 1,0 N HCl, насыщенной NaCl, и экстрагировали EtOAc (4х). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (91 мг, 87%). ЖХМС для $C_{15}H_{16}F_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=340,1$; найдено 340,1.

Стадия 7. 3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиазин-2-карбоксамид (получен единственный энантиомер).

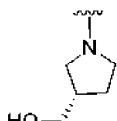
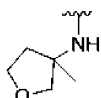
К раствору 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиазин-2-карбоновой кислоты (со стадии 6, считалась (S)-энантиомером, 58 мг, 0,17 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли NATU (84 мг, 0,22 ммоль), диизопропилэтиламин (0,090 мл, 0,51 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (21 мг, 0,21 ммоль, Combi-Blocks № AM-1004). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли EtOAc и промывали дважды водой. Водные слои объединяли и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография, с элюированием градиентом 0-100% EtOAc на гексанах, обеспечивала получение 80 мг масла. Это масло очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH=10) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (36 мг, 50%). Продукт считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование выше). ЖХМС для $C_{20}H_{25}F_2N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=423,2$; найдено 423,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,71-7,50 (уш с, 2H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (т, J=55,6 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 2H), 3,78 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,69 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,44-3,37 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,64 (кд, J=11,4, 4,3 Гц, 2H).

Соединения в табл. 6 получены методом примера 42, с использованием соответствующих аминов вместо тетрагидро-2Н-пиран-4-амина на стадии 7. Если соединение выделяли в виде соли TFA, для очистки применяли препаративную ВЭЖХ-МС (pH=2). Если соединение выделяли в виде свободного основания, для очистки применяли препаративную ВЭЖХ-МС (pH=10).

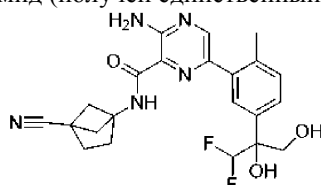
Таблица 6



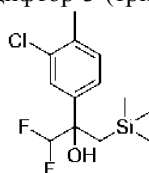
№ примера	Название соединения	R	ЖХМС
43	¹ H ЯМР		
	3-Амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиазин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для $C_{18}H_{23}F_2N_4O_4$ ($M+H$) ⁺ : $m/z=397,2$; найдено 397,1
	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,80-7,49 (уш с, 2H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (т, J=55,5 Гц, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,78 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,69 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,48-3,36 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3H).		
44	3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиазин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для $C_{22}H_{27}F_2N_4O_4$ ($M+H$) ⁺ : $m/z=449,2$; найдено 449,1

	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,40 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,72-7,48 (уш с, 2H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,21 (т, J=55,5 Гц, 1H), 3,82-3,73 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,09-1,94 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 4H), 1,78-1,63 (м, 2H), 1,63-1,39 (м, 2H).		
45	(3-Амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-ил)((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанола, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₂₀ H ₂₅ F ₂ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z=423,2; найдено: 423,1
46	(S)-3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (единственный энантиомер)		Рассчитано для C ₁₈ H ₂₃ F ₂ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ : m/z=381,2; найдено: 381,1
	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,40 (уш с, 2H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (т, J=55,6 Гц, 1H), 4,16-4,00 (м, 1H), 3,78 (дд, J=11,3, 2,2 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 6H).		
47	3-Амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамид, трифторацетатная соль (смесь двух диастереомеров)		Рассчитано для C ₂₀ H ₂₅ F ₂ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : m/z=423,2; найдено: 423,1

Пример 48. 3-Амино-N-(4-цианобисцикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-карбоксамид (получен единственный энантиомер).

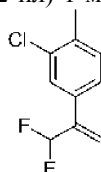


Стадия 1. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-1,1-дифтор-3-(триметилсилил)пропан-2-ол.



Раствор хлорида ((триметилсилил)метил)магния (1,0 М в Et₂O, 67 мл, 67 ммоль, Aldrich) добавляли по каплям к 1-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторэтан-1-ону (9,1 г, 45 ммоль, полученному как в примере 42, стадия 1) в диэтиловом эфире (56 мл) при 0°C. После завершения добавления раствора с магниорганическим соединением, смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям водн. раствора HCl (2,0 N, 36 мл, 72 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали МТБЕ (100 мл). Водный слой отделяли и снова экстрагировали МТБЕ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 2,0 N HCl, водой и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки (13 г, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,56 (т, J=57,1 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,40 (дт, J=15,0, 1,2 Гц, 1H), 1,32 (д, J=15,1 Гц, 1H), -0,14 (с, 9H).

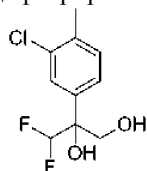
Стадия 2. 2-Хлор-4-(3,3-дифторпроп-1-ен-2-ил)-1-метилбензол



По каплям добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (1,2 мл, 6,7 ммоль) к раствору 2-(3-хлор-4-метилфенил)-1,1-дифтор-3-(триметилсилил)пропан-2-олу (13 г, 45 ммоль) в DCM (220 мл) при

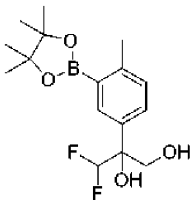
0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем ей давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную колбу погружали в водяную баню и вносили в нее насыщенный раствор NaHCO_3 (120 мл). Смесь экстрагировали МТБЕ (180 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали дополнительным МТБЕ (3×60 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (120 мл), водой (120 мл) и соевым раствором (140 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, с элюированием 100% гексанами, с получением указанного в заголовке соединения (8,3 г, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=8,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,35 (т, $J=55,2$ Гц, 1H), 5,72 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,66 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 2,39 (с, 3H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -113,19 (с).

Стадия 3. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диол (обогащен одним энантимером).



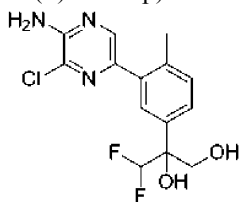
Раствор 2-хлор-4-(3,3-дифторпроп-1-ен-2-ил)-1-метилбензола (4,8 г, 24 ммоль) в трет-бутаноле (64 мл) добавляли к суспензии смеси AD-mix- α (33 г, 72 ммоль, № 392758 Aldrich) в воде (63 мл) при температуре 0°C. Затем смесь перемешивали при 3°C в течение 3 ч. Добавляли сульфит натрия (10 г) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Растворитель удаляли *in vacuo*, и остаток распределяли между водой и EtOAc. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями EtOAc. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, обеспечила получение указанного в заголовке соединения (5,0 г, 89%). Продукт считали обогащенным (S)-изомером (см. стереохимическое обоснование см. выше). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=8,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,91 (т, $J=55,8$ Гц, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,31 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,92 (т, $J=6,4$ Гц, 1H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -128,19 (д, $J=284,2$ Гц), -132,47 (д, $J_{\text{F-F}}=284,2$ Гц).

Стадия 4. 3,3-Дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол (обогащен одним энантимером).



Дегазированную смесь 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диола (со стадии 3, считался обогащенным (S)-энантимером, 2,4 г, 10 ммоль), бис(пинаколато)дибора (7,7 г, 30 ммоль), ацетата калия (6,0 г, 61 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,46 г, 0,51 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенила (0,97 г, 2,0 ммоль) в диоксане (80 мл) нагревали в герметизированном флаконе при 120°C в течение 3,5 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite® и концентрировали. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки на стадии 5. Допускали теоретический выход. ЖХМС для $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{NO}_4 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$: $m/z=346,2$; найдено: 346,2.

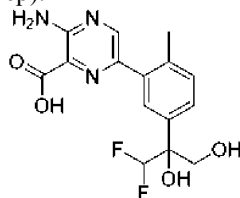
Стадия 5. 2-(3-(5-Амино-6-хлорпирозин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диол (выделен единственный энантимер, предполагаемый (S)-изомер).



К колбе, снабженной обратным холодильником, добавляли 5-бром-3-хлорпирозин-2-амин (2,3 г, 11 ммоль, Ark Pharm № АК-25099), 3,3-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диол (со стадии 4, считался обогащенным (S)-энантимером, 3,3 г, 10 ммоль) и диоксан (100 мл). Вносили раствор карбоната натрия (30 мл, 30 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,41 г, 0,51 ммоль), и смесь продували N_2 в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали до температуры 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали EtOAc (3х). Объединен-

ные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-70% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения. Энантиомеры разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкм, загрузка: 128 мг в 2,8 мл EtOH , элюирование 45% EtOH в гексанах при 20 мл/мин). Время удерживания пика 1: 8,3 мин, время удерживания пика 2: 13,7 мин. Пик 1 был основным энантиомером и использовался на стадии 6 (1,1 г, 33%). Пик 1 считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование, см. выше). ЖХМС для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): моноизотопное $m/z=330,1$; найдено 330,1.

Стадия 6. 3-Амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-карбоновая кислота (получен единственный энантиомер).



Раствор 2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-метилфенил)-3,3-дифторпропан-1,2-диол (пик 1 со стадии 5, считался (S)-энантиомером, 1,1 г, 3,3 ммоль) в этаноле (44 мл) обрабатывали триэтиламино (1,9 мл, 13 ммоль) и аддуктом $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,27 г, 0,33 ммоль). Через смесь барботировали монооксид углерода, и реакционную смесь нагревали при температуре 75°C в атмосфере CO в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, удаляли растворитель *in vacuo*. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-70% EtOAc в гексанах, с получением этил 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-карбоксилата (1,0 г). ЖХМС для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=368,1$; найдено 368,1.

К раствору этил 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-карбоксилата (1,0 г, 2,7 ммоль) в MeOH (22 мл) добавляли раствор гидроксида лития (0,40 г, 17 ммоль) в воде (22 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, и удаляли метанол *in vacuo*. Водную смесь подкисляли до $\text{pH}=3$ добавлением 1,0 N HCl , насыщенной NaCl , и экстрагировали EtOAc (4х). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки (1,0 г, 88%). ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=340,1$; найдено 340,1.

Стадия 7. 3-Амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-карбоксамид (получен единственный энантиомер).

К раствору 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-карбоновой кислоты (со стадии 6, считался (S)-энантиомером, 1,0 г, 2,9 ммоль) в DMF (31 мл) добавляли NATU (1,5 г, 4,0 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламин (2,2 мл, 12 ммоль). К этой смеси добавляли 4-аминобицикло[2.1.1]гексан-1-карбонитрил, соль HCl (0,59 г, 3,7 ммоль, из примера 40, стадия 3). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и разбавляли EtOAc . Органический раствор промывали водой (2х). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, с элюированием градиентом 0-70% EtOAc в гексанах, с получением желтого масла (1,1 г). Этот продукт подвергали очистке посредством препаративной ВЭЖХ-МС (pH 10) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г, 50%). Продукт считали (S)-энантиомером (см. стереохимическое обоснование, см. выше). ЖХМС для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=444,2$; найдено: 444,2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,57 (уш с, 2H), 7,53 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,19 (т, $J=55,6$ Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,77 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,68 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,35-2,33 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (470 МГц, DMSO-d_6) δ -129,72 (дд, $J=277,3, 55,1$ Гц), -134,28 (дд, $J=277,4, 56,1$ Гц).

Пример А. Анализ ELISA THP-1 RPS6.

Для измерения фосфорилированного рибосомального белка S6 (RPS6) в лизатах клеток, клетки THP-1 (острый моноцитарный лейкоз человека) приобретают в ATCC (г. Манассас, штат Вирджиния, США) и поддерживают в RPMI с 10% ЭБС (Gibco/Life Technologies, г. Карлсбад, Калифорния, США). Для анализа клеток THP-1 находятся на обедненной сывороткой RPMI в течение ночи, затем их переносят в RPMI (2×10^5 клеток/лунку в 90 мкл) на 96-луночные плоскодонные планшеты, обработанные для культивирования тканей (Corning, г. Корнинг, штат Нью-Йорк, США), в присутствии или отсутствии диапазона концентраций исследуемых соединений. Накрытые планшеты инкубируют в течение 2 ч при температуре 37°C , 5% CO_2 , затем обрабатывали или не обрабатывали 10 нМ MCP-1 (MYBioSource, г. Сан-Диего, штат Калифорния, США) в течение 15 мин при 37°C , 5% CO_2 . Планшеты центрифугировали при 1600 об/мин, и удаляли супернатанты. Клетки лизуют в буфере для лизиса (Cell Signaling, г. Данверс, штат Массачусетс, США) с протеазным ингибитором (Calbiochem/EMD, Германия), PMSF (Sigma, г.

Сент-Луис, штат Миссури, США), HALTS (Thermo Fisher, г. Рокфорд, штат Иллинойс, США) в течение 30 мин на влажном льду. Перед тестированием лизаты клеток замораживают при -80°C . Лизаты тестируют на ELISA для фосфо-RPS6 человека/мыши/крысы (R&D Systems, Inc. г. Миннеаполис, штат Миннесота, США). Измерение на планшете выполняют с использованием микропланшетного считывателя (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Sunnyvale, штат Калифорния, США), настроенного на 450 нм с коррекцией длины волны 540. Определение IC_{50} производят путем подгонки кривой процентного ингибирования ингибитора по отношению к значению $\log$ концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример В. Сцинтилляционный анализ сближения PI3K- γ .

Материалы: $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10 мКи/мл) и сцинтилляционные гранулы YSi SPA с агглютинином зародыша пшеницы (WGA) приобретали у Perkin Elmer (г. Уолтем, штат Массачусетс, США). Субстрат липидкиназы, D-мио-фосфатидилинозит 4,5-бифосфат (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерин, 3-О-фосфосвязанный (PIP₂), CAS 204858-53-7, приобрели у Echelon Biosciences (г. Солт-Лейк-Сити, штат Юта, США). Рекомбинантный белок PI3K γ (p110 γ) человека приобретали у Life technology (г. Гранд Айленд, штат Нью-Йорк, США). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS и CHAPS приобретали у Sigma Aldrich (г. Сент-Луис, штат Миссури, США).

Киназную реакцию проводили в полистирольном белом 384-луночном планшете Greiner Bio-one от Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 25 мкл. Ингибиторы сначала серийно разбавляли в DMSO и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация DMSO в анализе составляла 2%. Анализ PI3K γ проводили при комнатной температуре в 20 мМ MOPS, pH 6,7, 10 мМ MgCl₂, 5 мМ DTT и CHAPS 0,03%. Реакционные смеси активировали добавлением ATP, конечная реакционная смесь состояла из 20 мкМ PIP₂, 2 мкМ ATP, 0,5 мКи $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$, 13 нМ PI3K γ . Реакционные смеси инкубировали в течение 120 мин и останавливали реакцию добавлением 40 мкл гранул SPA, суспендированных в буфере для гашения: 163 мМ фосфат калия pH 7,8, 20% глицерин, 25 мМ EDTA. Конечная концентрация гранул SPA составляет 1,0 мг/мл. После герметизации планшетов их встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, радиоактивность продукта определяли подсчетом сцинтилляции на приборе Topcount (Perkin-Elmer). Определение IC_{50} выполняли путем подгонки кривой процента активности контроля с растворителем по отношению к значению $\log$ концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Пример С. Сцинтилляционный анализ сближения PI3K δ .

Материалы: $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10 мКи/мл) и сцинтилляционные гранулы YSi SPA с агглютинином зародыша пшеницы (WGA) приобретали у Perkin Elmer (г. Уолтем, штат Массачусетс, США). Субстрат липидкиназы, D-мио-фосфатидилинозит 4,5-бифосфат (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерин, 3-О-фосфосвязанный (PIP₂), CAS 204858-53-7, приобрели у Echelon Biosciences (г. Солт-Лейк-Сити, штат Юта, США). Рекомбинантный белок PI3K δ (p110 δ /p85 α) человека приобретали у Eurofins (г. Сейнт Чарльз, штат Миссури, США). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS и CHAPS приобретали у Sigma Aldrich (г. Сент-Луис, штат Миссури, США).

Киназную реакцию проводили в полистирольном белом 384-луночном планшете Greiner Bio-one от Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 25 мкл. Ингибиторы сначала серийно разбавляли в DMSO и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация DMSO в анализе составляла 2%. Анализ PI3K δ проводили при комнатной температуре в 20 мМ MOPS, pH 6,7, 10 мМ MgCl₂, 5 мМ DTT и CHAPS 0,03%. Реакционные смеси активировали добавлением ATP, конечная реакционная смесь состояла из 20 мкМ PIP₂, 2 мкМ ATP, 0,5 мКи $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$, 3,4 нМ PI3K δ . Реакционные смеси инкубировали в течение 120 мин и останавливали реакцию добавлением 40 мкл гранул SPA, суспендированных в буфере для гашения: 163 мМ фосфат калия pH 7,8, 20% глицерин, 25 мМ EDTA. Конечная концентрация гранул SPA составляет 1,0 мг/мл. После герметизации планшетов их встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, радиоактивность продукта определяли подсчетом сцинтилляции на приборе Topcount (Perkin-Elmer). Определение IC_{50} выполняли путем подгонки кривой процента активности контроля с растворителем по отношению к значению $\log$ концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Соединения примера тестировали в анализах, описанных в примерах А, В и С, и определили у них значения IC_{50} , показанные в табл. А.

Таблица А

№ пр.	PI3K γ IC ₅₀ (нМ)	PI3K δ IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA (нМ)
1a	+	+	#
1b	++	++	НД
2	+	+	#
3	+	+	#
4	+	+	#
5	+	+	#
6	+	+	#
7	+	+	#
9	+	+	#
10	+	+	#
11	+	+	#
12	+	+	#
13	+	+	#
14	+	+	#
15	+	+	##
16	+	+	#
17	+	+	#
18	+	+	#
19	+	++	##
20	+	++	НД
21	+	+	#
22	+	++	#
23	+	++	##
24	+	++	##
25	+	++	НД
26	+	+	#
27	+	++	#
28	+	++	#
29	+	+	#
30	+	+	#
31	+	+	#
32	+	+	#
33	+	+	#
34	+	+	#
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+++	##
39	+	+++	##
40	+	+	#
41	+	+	#
42	+	+	#
43	+	++	##
44	+	+	#
45	+	+++	##
46	+	+	#
47	+	+	#
48	+	+	#

+ относится к IC₅₀≤100 нМ; ++ относится к IC₅₀≤500 нМ; +++ относится к IC₅₀<2000 нМ;

++++ относится к IC₅₀≥2000 нМ

относится к IC₅₀≤100 нМ; ## относится к IC₅₀≤500 нМ; ### относится к IC₅₀<1000 нМ; #### относится к IC₅₀≥1000 нМ

НД обозначает, что данные не доступны.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеприведенного описания. Подразумевается также, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящем изобретении, включается в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

каждый R^A независимо выбран из метила, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-CH_2OH$, CN и OH .

6. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^{c11} представляет собой H ;

R^{d1} выбран из этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло[2.1.1]гексанила, бицикло[2.2.1]гептанила, метил-циклопропила, метил-циклобутила, тетрагидрофуранила, и тетрагидропиранила, причем этил, пропил, изопропил, трет-бутил, циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, метил-циклопропил, метил-циклобутил, тетрагидрофуранил, и тетрагидропиранил из R^{d1} , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

или R^{c11} и R^{d1} , вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют пирролидинил, причем пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ; и

каждый R^A независимо выбран из метила, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-CH_2OH$, CN и OH .

7. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 выбран из H и C_{1-6} алкила, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D .

8. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 D .

9. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой метил или CD_3 .

10. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой метил.

11. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой CD_3 .

12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D .

13. Соединение по любому из пп.1-11, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^4 представляет собой H .

14. Соединение по любому из пп.1-11, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D .

15. Соединение по любому из пп.1-11, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой H .

16. Соединение по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 выбран из H , D , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

17. Соединение по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 выбран из H , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

18. Соединение по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил, причем каждый галоген представляет собой F .

19. Соединение по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, где каждый галоген представляет собой F .

20. Соединение по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой H , CH_2F , CHF_2 или CF_3 .

21. Соединение по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой CH_2F , CHF_2 или CF_3 .

22. Соединение по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^6 представляет собой CF_3 .

23. Соединение по любому из пп.1-22, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 выбран из H , D , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

24. Соединение по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по любому из пп.1-22, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой метил или этил.

26. Соединение по любому из пп.1-22, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 представляет собой H .

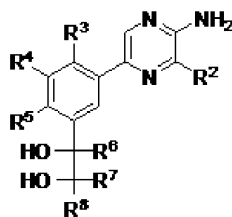
27. Соединение по любому из пп.1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 выбран из H , D , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

28. Соединение по любому из пп.1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой H , D или C_{1-6} алкил.

29. Соединение по любому из пп.1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой метил или этил.

30. Соединение по любому из пп.1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^8 представляет собой H .

31. Соединение по любому из пп.1-30, имеющее формулу (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 имеют значения, определенные в п. 1.

32. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

X^1 представляет собой N;

R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

каждый R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 5-6 членного гетероциклоалкила, содержащего 1 гетероатом O, причем C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 5-6 членный гетероциклоалкил из R^{c1} и R^{d1} , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , присоединенный к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую 1, 2, 3, или 4 гетероатомных кольцевых представителя, независимо выбранные из N, O, S и B, причем 5-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

каждый R^A независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, и OR^{a4} , причем C_{1-6} алкил из R^A необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^D ;

каждый R^{a4} представляет собой H;

каждый R^D представляет собой OH;

каждый R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-3} алкила, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 D; и

каждый R^6 , R^7 и R^8 независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

33. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

X^1 представляет собой N;

R^2 представляет собой $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{c1} представляет собой H;

R^{d1} выбран из этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентанила, бицикло[2.1.1]гексанила, бицикло[2.2.1]гептанила, метил-циклопропила, метил-циклобутила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, причем этил, пропил, изопропил, трет-бутил, циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, метил-циклопропил, метил-циклобутил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил из R^{d1} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

или любой R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, причем пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^A ;

каждый R^A независимо выбран из метила, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-CH_2OH$, CN и OH;

R^3 выбран из H, метила и CD_3 ;

каждый R^4 и R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из CH_2F , CHF_2 и CF_3 ; и

каждый R^7 и R^8 представляет собой H.

34. Соединение по п. 1, выбранное из:

3-амино-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиазин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил- d_3)фенил)-N-(4-гидоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиазин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксибутан-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиазин-2-карбоксамида;

3-амино-6-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидрокси-3-метилбутан-2-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиазин-2-карбоксамида;

3-амино-N-((1S,3R)-3-цианоциклобутил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиазин-2-карбоксамида;

3-амино-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиазин-2-карбоксамида;

3-амино-N-((транс)-3-гидрокси-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиазин-2-карбоксамида;

3-амино-N-((1S,3R)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-6-(2-(метил- d_3)-5-((S)-1,1,1-трифтор-

- 2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 3-амино-N-((1S,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-6-(2-(метил-d₃)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 (S)-3-амино-N-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 (S)-3-амино-N-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 3-амино-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 (S)-3-амино-N-(2-циано-2-метилпропил)-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 (S)-3-амино-N-(4-гидоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 3-амино-N-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-((S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 (S)-3-амино-N-(4-гидоксибицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)пиразин-2-карбоксамида;
 3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразин-2-карбоксамида;
 (S)-3-амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)пиразин-2-карбоксамида;
 (S)-3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамида;
 (S)-3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамида;
 3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-карбоксамида;
 3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-гидоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пиразин-2-карбоксамида;
 (3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-ил)((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанона;
 (S)-3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-изопропилпиразин-2-карбоксамида;
 3-амино-6-(5-((S)-1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамида и
 3-амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)пиразин-2-карбоксамида;
 или его фармацевтически приемлемой соли.
35. Соединение по п.1, которое представляет собой (S)-3-амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)пиразин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.
36. Соединение по п.1, которое представляет собой (S)-3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.
37. Соединение по п.1, которое представляет собой (S)-3-амино-N-(4-цианобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(метил-d₃)фенил)пиразин-2-карбоксамид.
38. Соединение по п.1, которое представляет собой (S)-3-амино-6-(5-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид.
39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-38, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель.
40. Способ ингибирования активности киназы PI3Kγ, включающий приведение в контакт данной киназы с соединением по любому из пп.1-38 или его фармацевтически приемлемой солью.
41. Способ по п.40, в котором соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой селективный ингибитор для PI3Kγ по сравнению с одной или более из PI3Kα, PI3Kβ и PI3Kδ.
42. Способ лечения у пациента заболевания или нарушения, причем заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение или рак, ассоциированный с аномальной экспрессией или активностью киназы PI3Kγ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-38 или его фармацевтически приемлемой соли.
43. Способ по п.42, в котором заболевание или нарушение представляет собой рак легкого, меланому,

рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи, семиному, тератокарциному, астроцитому, нейробластому, глиому или саркому.

44. Способ по п.43, где заболевание или нарушение представляет собой рак толстой кишки.
45. Способ по п.43, где заболевание или нарушение представляет собой рак желудка.
46. Способ по п.43, где заболевание или нарушение представляет собой рак эндометрия.
47. Способ по п.43, где заболевание или нарушение представляет собой рак поджелудочной железы.
48. Способ по п.43, где заболевание или нарушение представляет собой рак почки.
49. Способ по п.43, где заболевание или расстройство представляет собой рак молочной железы.
50. Способ по п.49, где рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

51. Способ по п.43, где заболевание или расстройство представляет собой рак кожи.
52. Способ по п.43, где заболевание или нарушение представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

53. Применение соединения по любому из пп.1-38, или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения у пациента заболевания или нарушения, причем заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение или рак, ассоциированный с аномальной экспрессией или активностью киназы PI3Kγ.

54. Применение по п.53, в котором заболевание или нарушение представляет собой рак легкого, меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи, семиному, тератокарциному, астроцитому, нейробластому, глиому или саркому.

55. Применение по п.54, где заболевание или нарушение представляет собой рак толстой кишки.
56. Применение по п.54, где заболевание или нарушение представляет собой рак желудка.
57. Применение по п.54, где заболевание или нарушение представляет собой рак эндометрия.
58. Применение по п.54, где заболевание или нарушение представляет собой рак поджелудочной железы.

59. Применение по п.54, где заболевание или нарушение представляет собой рак почки.
60. Применение по п.54, где заболевание или расстройство представляет собой рак молочной железы.
61. Применение по п.60, где рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

62. Применение по п.54, где заболевание или расстройство представляет собой рак кожи.
63. Применение по п.54, где заболевание или нарушение представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

64. Применение соединения по любому из пп.1-38, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения у пациента заболевания или нарушения, причем заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение или рак, ассоциированный с аномальной экспрессией или активностью киназы PI3Kγ.

65. Применение по п.64, в котором заболевание или нарушение представляет собой рак легкого, меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи, семиному, тератокарциному, астроцитому, нейробластому, глиому или саркому.

66. Применение по п.65, где заболевание или нарушение представляет собой рак толстой кишки.
67. Применение по п.65, где заболевание или нарушение представляет собой рак желудка.
68. Применение по п.65, где заболевание или нарушение представляет собой рак эндометрия.
69. Применение по п.65, где заболевание или нарушение представляет собой рак поджелудочной железы.

70. Применение по п.65, где заболевание или нарушение представляет собой рак почки.
71. Применение по п.65, где заболевание или расстройство представляет собой рак молочной железы.
72. Применение по п.71, где рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

73. Применение по п.65, где заболевание или расстройство представляет собой рак кожи.
74. Применение по п.65, где заболевание или нарушение представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2