

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043981

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.12

(21) Номер заявки
202090969

(22) Дата подачи заявки
2018.10.17

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(54) ТРЕТИЧНЫЕ СПИРТЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ P13K-γ

(31) 62/574,057; 62/608,897; 62/727,316

(32) 2017.10.18; 2017.12.21; 2018.09.05

(33) US

(43) 2020.09.29

(86) PCT/US2018/056311

(87) WO 2019/079469 2019.04.25

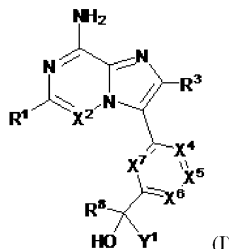
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Даути Brent, Бьюскинг Эндрю У.,
Бернс Дэвид М., Комбс Эндрю П.,
Фалахатпишех Нику, Джаллури
Рави Кумар, Леви Дэниел, Полам
Падмаджа, Шао Лисинь, Шепард
Стейси, Шварцбарт Артем, Спаркс
Ричард Б., Юэ Эдди В. (US)

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

(56) WO-A1-2016064957
WO-A1-2013104610
WO-A1-2016166239
US-A1-2005009832
WO-A1-2017223414

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемым солям, которые являются ингибиторами P13K-γ, пригодным для лечения расстройств, таких как аутоиммунные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

043981 B1

043981 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям третичного спирта, которые модулируют активность фосфоинозитид-3-киназы-гамма (PI3K γ) и пригодны для лечения заболеваний, связанных с активностью PI3K γ , включая, например, аутоиммунные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

Уровень техники

Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) относятся к большому семейству липидных сигнальных киназ, которые фосфорилируют фосфоинозитиды в положении D3 инозитольного кольца (Cantley, *Science*, 2002, 296(5573): 1655-7). PI3K делятся на три класса (класс I, II и III) в зависимости от их структуры, регулирования и специфичности субстрата. PI3K класса I, которые включают в себя PI3K α , PI3K β , PI3K γ и PI3K δ представляют собой семейство липидных и протеинкиназ двойной специфичности, которые катализируют фосфорилирование фосфатидилинозито-4,5-бисфосфата (PIP₂), приводящее к образованию фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфата (PIP₃). PIP₃ выполняет функцию второго мессенджера, который контролирует ряд клеточных процессов, включая рост, выживание, адгезию и миграцию. Все четыре изоформы PI3K класса I существуют в виде гетеродимеров, состоящих из каталитической субъединицы (p110) и тесно связанной регуляторной субъединицы, которая контролирует их экспрессию, активацию и подклеточную локализацию. PI3K α , PI3K β и PI3K δ связываются с регуляторной субъединицей, известной как p85, и активируются факторами роста и цитокинами через тирозинкиназа-зависимый механизм (Jimenez, et al., *J Biol Chem.*, 2002, 277(44):41556-62) в то время как PI3K γ ассоциируется с двумя регуляторными субъединицами (p101 и p84), и его активация определяется активацией рецепторов, связанных с G-белком (Brock, et al., *J Cell Biol.*, 2003, 160(1):89-99). PI3K α и PI3K β экспрессируются повсеместно. Напротив, PI3K γ и PI3K δ преимущественно экспрессируются в лейкоцитах (Vanhaesebroeck, et al., *Trends Biochem Sci.*, 2005, 30(4): 194-204).

Экспрессия PI3K γ в основном ограничивается кроветворной системой, хотя он также может быть обнаружен на более низком уровне в эндотелии, сердце и мозге. PI3K γ нокаутированные мыши или мыши с нокином функционально неактивной киназы являются нормальными и плодовитыми и не имеют явных неблагоприятных фенотипов. Анализ на клеточном уровне показывает, что PI3K γ требуется для производства PtdIN (3,4,5)P₃, индуцированных лигандом GPCR, хемотаксиса и респираторного выброса в нейтрофилах. PI3K γ -нулевые макрофаги и дендритные клетки демонстрируют пониженную миграцию к разнообразным хемоаттрактантам. Т-клетки с дефицитом PI3K γ демонстрируют нарушение выработки цитокинов в ответ на стимуляцию анти-CD3 или Con A. PI3K γ , работающий ниже рецептора аденозина А_{2А}, является критическим для устойчивой дегрануляции тучных клеток, индуцированной перекрестным связыванием FC ϵ RI с IgE. PI3K γ также имеет важное значение для выживания эозинофилов (Ruckle et al., *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2006, 5, 903-918).

Учитывая его уникальный паттерн экспрессии и клеточные функции, потенциальная роль PI3K γ в различных моделях аутоиммунных и воспалительных заболеваний была исследована с помощью генетических и фармакологических инструментов. В моделях астмы и аллергии, мыши PI3K γ ^{-/-} или мыши, обработанные ингибитором PI3K γ , показали дефектную способность повышать контактную гиперчувствительность и реакции гиперчувствительности замедленного типа. В данных моделях PI3K γ было показано, что он важен для рекрутинга нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути и 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 разных моделях острого панкреатита генетическая абляция PI3K γ значительно снижала степень повреждения/ некроза ацинозных клеток и инфильтрации нейтрофилов без какого-либо влияния на секреторную функцию изолированного ацинуса поджелудочной железы (Lupia et al., *Am. J. Pathology*, 2004, 165, 2003-2011). Мыши PI3K γ ^{-/-} были в значительной степени защищены в четырех различных моделях ревматоидного артрита (CIA, α -CII-IA, переливание сыворотки K/BxN и трансгенный TNF), а ингибирование PI3K γ подавляло прогрессирование воспаления и повреждения суставов в моделях CIA и α -CII-IA (см., например, Camps et al., *Nat. Medicine*, 2005, 11, 939-943; Randis et al., *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38, 1215-1224; Hayer et al., *FASB J.*, 2009, 4288-4298). В мышинной модели MRL-lpr системной красной волчанки человека, ингибитор PI3K γ снижал гломерулонефрит и увеличивал продолжительность жизни (Barber et al., *Nat. Medicine*, 2005, 9, 933-935).

Имеются данные, свидетельствующие о том, что хроническое воспаление вследствие инфильтрации клетками, происходящими из миелоидов, является ключевым компонентом в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (AD) (Giri et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2005, 289, C264-C276; El Houry et al., *Nat. Med.*, 2007, 13, 432-438). В соответствии с этим предложением было показано, что ингибирование PI3K γ ослабляет A β (1-40)-индуцированное накопление активированных астроцитов и микроглию в гиппокампе и предотвращает вызванный пептидом когнитивный дефицит и синаптическую дисфункцию в мышинной модели AD (Passos et al., *Brain Behav. Immun.* 2010, 24, 493-501).

Дефицит или ингибирование PI3K γ также, как было показано, задерживают начало и облегчают симптомы при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у мышей, мышшиной модели рассеянного склероза человека, которая 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 формально признано одним из признаков многих различных видов рака. Соответственно, селективные противовоспалительные препараты представляют собой новый класс противораковой терапии (Hanahan и Weinberg, *Cell*, 2011, 144, 646-674). Поскольку сообщалось, что PI3K γ опосредует разнообразные воспалительные процессы, его роль в качестве иммунной мишени онкологии также была исследована. В недавних исследованиях сообщалось, что дефицит PI3K γ подавлял рост опухоли в сингенных моделях рака легкого, рака поджелудочной железы и меланомы (LLC, PAN02 и B16). Дефицит и ингибирование PI3K γ также ингибировали рост опухоли в модели спонтанного рака молочной железы (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-727). Дальнейшее исследование показало, что дефицит PI3K γ может ослабить воспаление и рост опухоли у мышей с колитом, связанным с раком толстой кишки (Gonzalez-Garcia et al., *Gastroenterology*, 2010, 138, 1373-1384). Подробный механистический анализ показывает, что инфильтрация опухоли миелоидными клетками CD11b⁺ может вызывать протуморигенное воспаление в местах опухолей, а PI3K γ в миелоидных клетках имеет решающее значение для передачи сигналов различных хемоаттрактантов в доставке клеток в опухоль (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-727). Другие исследования предполагают, что PI3K γ также необходим для дифференциации наивных миелоидных клеток в макрофаги M2 в местах опухоли. Макрофаги M2 способствуют росту и прогрессированию опухоли, секретируя иммуносупрессивные факторы, такие как аргиназа 1, которая разрушает микроокружение аргинина в опухоли, тем самым способствуя гибели T-клеток и ингибированию NK-клеток (Schmidt et al., *Cancer Res.* 2012, 72 (Suppl 1: Abstract, 411; Kaneda et al., *Cancer Res.*, 74 (Suppl 19: Abstract 3650)).

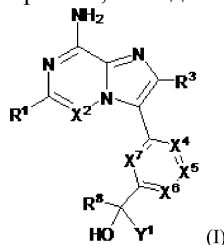
В дополнение к его потенциальной роли в продвижении протуморигенной микросреды, PI3K γ может играть активную роль в раковых клетках. Сообщается, что PI3K γ необходим для передачи сигналов от онкогена vGPCR, кодируемого саркомой Капоши, и роста опухоли в мышшиной модели саркомы (Martin et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 805-813). Также было предложено, что PI3K γ требуется для роста клеток T-ALL (Subramanjam et al., *Cancer Cell*, 2012, 21, 459-472), PDAC и HCC (Falasca и Maffucci, *Frontiers in Physiology*, 2014, 5, 1-10). Кроме того, в обзоре движущих мутаций при раке поджелудочной железы было обнаружено, что ген PI3K γ содержит вторую предсказуемую движущую мутацию (R839C) с наивысшим баллом среди набора генов, ранее не идентифицированных в качестве движущей силы рака поджелудочной железы (Carter et al., *Cancer Biol. Ther.* 2010, 10, 582-587).

Наконец, также сообщалось, что дефицит PI3K γ обеспечивает защиту экспериментальным животным в различных моделях сердечно-сосудистых заболеваний. Например, отсутствие PI3K γ уменьшило бы вызванное ангиотензией сокращение гладких мышц и, следовательно, защитило бы мышей от вызванной ангиотензией гипертонии (Vecchione et al., *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1217-1228). В строгих моделях инфаркта миокарда животных ингибирование PI3K γ обеспечивало мощную кардиопротекцию, уменьшая 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 можно использовать для лечения таких заболеваний, как рак, аутоиммунные расстройства, а также воспалительные и сердечные заболевания. Эта заявка направлена на эту потребность и другие.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится, среди прочего, к соединениям формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где составные члены определены в данном документе.

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

Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования активности PI3K γ -киназы, включающим приведение данной киназы в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией или активностью PI3K γ -киназы у пациента, путем введения пациенту

терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 проиллюстрирована диаграмма ПСА кристаллической формы I примера P1.

На фиг. 2 проиллюстрированы результаты эксперимента ДСК для кристаллической формы I примера P1.

На фиг. 3 проиллюстрированы результаты эксперимента ТГА для кристаллической формы I примера P1.

На фиг. 4 проиллюстрирована диаграмма ПСА кристаллической формы II примера P2.

На фиг. 5 проиллюстрированы результаты эксперимента ДСК для кристаллической формы II примера P2.

На фиг. 6 проиллюстрированы результаты эксперимента ТГА для кристаллической формы II примера P2.

На фиг. 7 проиллюстрирована диаграмма ПСА кристаллической формы III в примере P3.

На фиг. 8 проиллюстрированы результаты эксперимента ДСК для кристаллической формы III примера P3.

На фиг. 9 проиллюстрированы результаты эксперимента ТГА для кристаллической формы III примера P3.

На фиг. 10 проиллюстрирована диаграмма ПСА кристаллической формы I примера P4.

На фиг. 11 проиллюстрированы результаты эксперимента ДСК для кристаллической формы I примера P4.

На фиг. 12 проиллюстрирована диаграмма ПСА кристаллической формы I примера P5.

На фиг. 13 проиллюстрированы результаты эксперимента ДСК для кристаллической формы I примера P5.

На фиг. 14 проиллюстрирована диаграмма ПСА кристаллической формы II примера P6.

На фиг. 15 проиллюстрированы результаты эксперимента ДСК для кристаллической формы II примера P6.

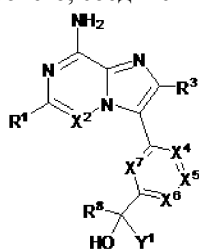
На фиг. 16A проиллюстрирована асимметричная кристаллическая ячейка соли бромистоводородной кислоты в форме метанольного растворителя из примера P7 с тепловыми эллипсоидами, изображенными с вероятностью 30%.

На фиг. 16B проиллюстрирована кристаллическая ячейка соли бромистоводородной кислоты из примера P7 с тепловыми эллипсоидами, изображенными с вероятностью 30%.

Подробное описание изобретения

Соединения.

В данной заявке предложены, среди прочего, соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X² представляет собой N или CR²;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

X⁵ представляет собой N или CR⁵;

X⁶ представляет собой N или CR⁶;

X⁷ представляет собой N или CR⁷;

при условии, что X⁴, X⁵ и X⁶ все не представляют собой N;

Y¹ представляет собой C₁₋₆-галогеналкил, где каждый галоген выбирают из F или Cl;

R¹ выбирают из H, D, галогена, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, 6-10-членного арила, C₃₋₁₀-циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 6-10-членного арил-C₁₋₆-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₆-алкила-, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₆-алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^2 представляет собой N или CH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^4 представляет собой CR^4 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 выбирают из H, D, галогена и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 выбирают из H, фтора, метила и CD_3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^5 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^5 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^6 представляет собой CR^6 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 выбирают из H, D и галогена.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 выбирают из H и фтора.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^6 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^7 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^7 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбирают из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $S(O)_2R^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбирают из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^a , $C(O)NR^aR^a$ и $C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 3-6-членного циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, $C(O)NR^aR^a$ и $C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, фенил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбирают из H, метила, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, фенила, циклопропила, тиазолила, пиразолила, оксазолила, пиримидинила, пиридинила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила и пиперидинила, где фенил, циклопропил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пиримидинил, пиридинил, изоксазолил, 1,2,4-триазолил и пиперидинил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b ; и каждый R^a выбирают из H, C_{1-6} алкила и изоксазол-5-илметила; причем указанный изоксазол-5-илметил замещен метилом и указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбирают из H, метила, CF_3 , $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$ -(3-метилизоксазол-5-ила), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-фторбензамид-3-ила, 2-циклопропилтиазол-5-ила, 5-метокситиазол-2-ила, 2-(гидроксиметил)пиридин-4-ила, 1-(метил-d₃)-1H-пиразол-5-ила, 2-метилоксазол-5-ила, 1-метил-1H-пиразол-5-ила, пиримидин-3-ила, 2-метоксипиридин-3-ила, 2-метилтиазол-5-ила, 3-фтор-2-метилпиридин-4-ила, 1,5-диметил-1H-пиразол-4-ила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1,3-диметил-1H-пиразол-4-ила, 3,5-диметил-1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1,3-диметил-1H-пиразол-5-ила, 1,4-диметил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-ила, 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ила, 3-метил-1H-пиразол-4-ила, 3-метилизоксазол-5-ила, 1H-1,2,4-триазол-1-ила, 4-цианопиперидин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, 1-(метил-d₃)-1H-пиразол-5-ила, оксазол-5-ила, 1-(гидроксиметил)циклопроп-2-ила, 1-(этоксикарбонил)циклопроп-2-ила, 1-(N-метиламинокарбонил)циклопроп-2-ила, 1-(4-метилпиперазин-1-ил)циклопроп-2-ила и 1-(N-(2-гидрокси-1,1-димэтилэтил)аминокарбонил)циклопроп-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^1 выбирают из CF_3 , CCl_3 , CF_2H и CCl_2H .

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^1 выбирают из CH_2F , CHF_2 , CF_3 и CF_2CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гете-

нил-С₁₋₄алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₄алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₄алкил- группы R^k, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q; и

каждый R^q независимо выбирают из галогена, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, ОН и CN.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^k независимо выбирают из Н, С₁₋₆алкила, С₃₋₇циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, где С₁₋₆алкил, С₃₋₇циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил группы R^k, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными из С₁₋₆алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y¹ и R⁸, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из С1 и F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y¹ и R⁸, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 2-фторциклопентильную группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R³ представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R³, R⁵ и R⁷, каждый, представляют собой Н.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^a независимо выбирают из Н, D, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₇циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, фенил-С₁₋₆алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, и 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₆алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, где С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, фенил, С₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-С₁₋₆алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₆алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₆алкил- группы R^a, каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^a независимо выбирают из Н, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, фенил-С₁₋₆алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В и 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₆алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, где С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, фенил-С₁₋₆алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₆алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₆алкил- группы R^a, каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^a выбирают из Н, С₁₋₆алкила и изоксазол-5-илметила; причем указанный изоксазол-5-илметил замещен метилом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^b независимо выбирают из галогена, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, 6-10-членного арила, С₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, S(O)R^c и S(O)₂R^c, где С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, 6-10-членный арил, С₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^b независимо выбирают из галогена, С₁₋₆алкила, С₃₋₆циклоалкила, OR^c и C(O)NR^cR^c, где С₁₋₆алкил и С₃₋₆циклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d, выбранными из D, С₁₋₆алкила и ОН; и каждую группу R^c независимо выбирают из Н и С₁₋₆алкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^b независимо выбирают из фтора, метила, CD₃, гидроксиметила, метокси, C(O)NH₂, циклопропила и 3-метилизоксазол-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения

каждый R^c независимо выбирают из Н, D, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₇циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, фенил-С₁₋₄алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, и 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₄алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В, где С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, С₁₋₆галогеналкил, фенил, С₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-С₁₋₄алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₄алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₄алкил- группы R^c, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^d независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OH, CN, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тиио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила и C_{1-6} алкилкарбониламино, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил-, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^d , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^f ; и

каждый R^f независимо выбирают из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^c независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил группы R^c , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ; и каждый R^d независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OH, CN и amino.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждую группу R^c независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила; и каждый R^d независимо выбирают из D, C_{1-6} алкила и OH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения

X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

X^6 представляет собой N или CR^6 ;

X^7 представляет собой CR^7 ;

где 0 или 1 X^5 и X^6 представляют собой N;

R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^5 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^1 выбирают из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$ и $S(O)_2R^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b ;

Y^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, где каждый галоген независимо выбирают из Cl и F;

R^8 выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, и 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^9 ; или

Y^1 и R^8 , вместе в атоме углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Cl и F;

каждый R^9 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-3} алкила-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, CN, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$ и $S(O)_2R^k$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил- и 4-6-членный гетеро-

циклоалкил- C_{1-3} алкил- группы R^9 , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^9 ;

каждый R^a независимо выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^a , каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $S(O)R^c$ и $S(O)_2R^c$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OH, NO_2 , CN, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила и C_{1-6} алкоксикарбонила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил-, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^d , каждый необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбирают из OH, CN, галогена и C_{1-6} алкила;

каждый R^k независимо выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^k , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ; и

каждый R^q независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OH и CN.

В некоторых вариантах осуществления изобретения

X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

X^6 представляет собой N или CR^6 ;

X^7 представляет собой CR^7 ;

где 0 или 1 X^5 и X^6 представляют собой N;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H или галоген;

R^7 представляет собой H;

R^1 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 3-6-членного циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, $C(O)NR^aR^a$ и $C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, фенил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b ;

Y^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, где каждый галоген представляет собой F;

R^8 выбирают из H, C_{1-6} алкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^9 ; или

Y^1 и R^8 , вместе в атоме углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1 или 2 F;

каждый R^9 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^k и NR^kR^k , где C_{1-6} алкил группы R^9 , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^a ;

каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^a , каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $S(O)R^c$ и $S(O)_2R^c$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил группы R^c , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OH, CN, амино, C_{1-6} алкиламино и ди(C_{1-6} алкил)амино;

каждый R^k независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-4} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-4} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил- группы R^k , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ; и

каждый R^q независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OH или CN.

В некоторых вариантах осуществления изобретения

X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

X^6 представляет собой N или CR^6 ;

X^7 представляет собой CR^7 ;

где 0 или 1 X^5 и X^6 представляют собой N;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H или галоген;

R^7 представляет собой H;

R^1 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, фенила, циклопропила, тиазолила, пиразолила, оксазолила, пиримидинила, пиридинила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила и пиперидинила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, циклопропил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пиримидинил, пиридинил, изоксазолил, 1,2,4-триазолил и пиперидинил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b ;

Y^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, где каждый галоген представляет собой F;

R^8 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероарил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^9 ; или

Y^1 и R^8 , вместе в атоме углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним F;

каждый R^9 независимо выбирают из C_{1-6} алкила, OR^k и NR^kR^k ;

каждый R^a выбирают из H, C_{1-6} алкила и изоксазол-5-илметила; причем указанный изоксазол-5-илметил замещен метилом и указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OH;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, OR^c и $C(O)NR^cR^c$, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждую группу R^c независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^d независимо выбирают из D, C_{1-6} алкила и OH; и

каждый R^k независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил группы R^k , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными C_{1-6} алкильными группами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения

X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

X^6 представляет собой N или CR^6 ;

X^7 представляет собой CR^7 ;

где 0 или 1 X^5 и X^6 представляют собой N;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H, F, метил или CD_3 ;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H или F;

R^7 представляет собой H;

Y^1 представляет собой CF_3 , CHF_2 , CH_2F или CF_2CF_3 ;

R^1 выбирают из H, метила, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, фенила, циклопропила, тиазолила, пиразолила, оксазолила, пиримидинила, пиридинила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила и пиперидинила, где фенил, циклопропил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пиримидинил, пиридинил, изоксазолил, 1,2,4-триазолил и пиперидинил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b ;

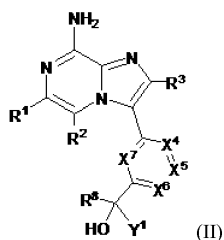
R^8 выбирают из H, метила, гидроксиметила, этила, 2-гидроксиэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(N-{тетрагидро-2H-пиран-4-ил}амино)этила, циклопропила и 1-метил-1H-тетразол-5-ила;

или Y^1 и R^8 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 2-фторциклопентильное кольцо;

каждый R^a независимо выбирают из H, метила, 2-гидрокси-2-метилпропила и (3-метилизоксазол-5-ил)метила; и

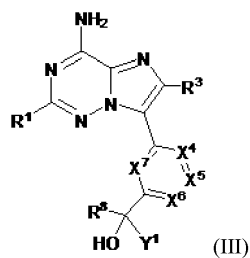
каждый R^b независимо выбирают из фтора, метила, CD_3 , гидроксиметила, метокси, $C(O)NH_2$, и циклопропила.

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



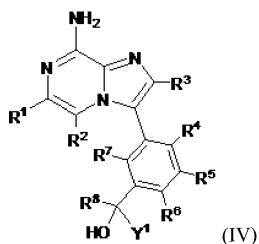
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



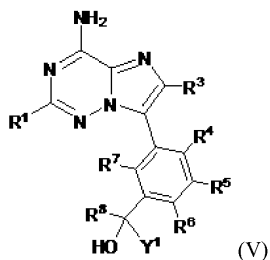
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбрано из

- 2-(3-(4-амино-2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(4-амино-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-метилимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- Метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата;
- 8-амино-N-метил-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид;
- 8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид;
- 2-(3-(8-амино-6-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-(2-циклопропилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-4-

метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(5-метокситиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)этан-1-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-(метиламино)бутан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)бутан-2-ола;
 3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диола;
 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтан-1-ола;
 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1-фторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1-(метил-d₃)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 3-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-4-фторбензамида;
 2-(3-(8-амино-6-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(2-метилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-

метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(3-метилизоксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторбутан-2-ола;
 2-(3-(4-амино-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(4-амино-2-(2-метилоксазол-5-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(5-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(4-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(5-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-фторфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(5-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ола;
 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-2-фторциклопентан-1-ола; и
 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;
 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбрано из

1-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пиперидин-4-карбонитрила;

1-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пиперидин-4-ола;

2-(3-(8-амино-6-(1-(метил-d3)-1H-пирозол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(8-амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(8-амино-6-(2-метилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(8-амино-6-(оксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;

Этил-2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата;

2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид;

(2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона;

2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

2-(3-(8-амино-6-(2-(гидроксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола; и

8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d3)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбрано из

2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид;

8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид;

8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2,3-диметилтетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид;

8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид;

3-(4-(8-амино-3-(2-(метил-d3)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-1H-пирозол-1-ил)-3-циклобутилпропаннитрила;

2-(3-(8-амино-6-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пирозол-3-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-(метил-d3)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола; и

метил-3-(4-(8-амино-3-(2-(метил-d3)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-1H-пирозол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбоксилата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбрано из

- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3-дифтор-2-гидроксипропанамида;
- 2-(3-(4-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(циклобутанкарбонил)азетидин-3-ил)ацетонитрила;
- 2-(3-(8-амино-6-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
- (4-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенил)бороновой кислоты;
- 2-(3-(4-амино-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,3,3-тетрафторпропан-2-ола;
- ((1S)-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)(циклобутил)метил)бороновой кислоты;
- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-метилпропанамида;
- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты;
- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-(3-метилазетидин-3-ил)пропанамида;
- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида;
- 2-(3-(8-амино-6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;

2-(3-(8-амино-6-(циклопропилэтинил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-N, N-диметилацетамида;

2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1-морфолиноэтанона;

2-(3-(8-амино-6-(3-(гидроксиметил)циклобутил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)ацетамида;

N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)бензамида;

N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2-фторацетамида;

3-(5-(3-ацетамидо-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-8-амино-N-этилимидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

2-(4-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диола;

2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2,3-диола;

2-(3-(8-амино-6-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

2-(3-(8-амино-6-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида;

3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-N,2,2-триметилбутанамида;

2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

2-(3-(8-амино-6-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1-хлор-1,1-дифторпропан-2-ола;

8-амино-N-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

8-амино-N-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

8-амино-N-(1-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамида;

8-амино-N-((1-цианоциклобутил)метил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;

8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;

8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;

8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;

8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид; и

8-амино-N-(3-циано-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-((метил-d₃)амино)-3-оксопропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.

Кроме того, понятно, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте различных вариантов осуществления изобретения, также могут быть объединены в один вариант осуществления изобретения. С другой стороны разнообразные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах настоящего описания описаны двухвалентные связывающие заместители. В частности предполагается, что каждый двухвалентный соединяющий заместитель включает в себя как прямую, так и обратную формы данного соединяющего заместителя. Например, -NR(CR'R")_n- включает обе -NR(CR'R")_n- и -(CR'R")_nNR-. Предполагается, что когда в структуре ясно требуется соединяющая группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, являются соединяющими группами.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, обычно описывает число атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где число атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

В контексте данного документа фразу "каждая переменная" независимо выбирают из "означает практически то же, что и "в каждом случае "переменную" выбирают из".

В контексте данного документа фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. Заместители выбирают независимо, и замещение может находиться в любом химически доступном положении. В контексте данного документа термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Единичный двухвалентный заместитель, например, оксо, может заменить два атома водорода. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

Во всех определениях термин "C_{n-m}" обозначает ряд, который включает в себя конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают на количество атомов углерода. Примеры включают в себя C₁₋₄, C₁₋₆ и тому подобное.

В контексте данного документа термин "C_{n-m} алкил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенную углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают в себя, но не ограничиваясь ими, такие химические группы, как метил (Me), этил (Et), n-пропил (n-Pr), изопропил (iPr), n-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, n-пентил, 3-пентил, n-гексил, 1,2,2-триметилпропил и тому подобное. 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.

В контексте данного документа "C_{n-m} алкенил" относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают в себя, но не ограничиваясь ими, этенил, n-пропенил, изопропенил, n-бутенил, втор-бутенил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа "C_{n-m} алкинил" относится к алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкиниль-

ных групп включают в себя, но не ограничиваясь ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкокси", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, n -пропокси и изопропокси), бутокси (например, n -бутокси и трет-бутокси) и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "амино" относится к группе формулы $-NH_2$.

В контексте данного документа термин "арил", используемый отдельно 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, содержащей от n до m кольцевых атомов углерода. Арильные группы включают в себя, например, фенил, нафтил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой фенил.

В контексте данного документа термин "галоген" относится к F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой Cl.

В контексте данного документа " C_{n-m} галогеналкокси" относится к группе формулы -О-галогеналкил, имеющей от n до m атомов углерода. Пример галогеналкоксигрупп включают OCF_3 и $OSCHF_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, галогеналкокси-группа является только фторированой. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} галогеналкил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей от одного атома галогена до $2s+1$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где " s " представляет собой число атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа является только фторированой. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают в себя CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 и тому подобное.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкиламино" относится к группе формулы -NH(алкил), где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкоксикарбонил" относится к группе формулы -C(O)O-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилкарбонил" относится к группе формулы -C(O)-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилкарбониламино" относится к группе формулы -NHC(O)-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилсульфониламино" относится к группе формулы -NHS(O)₂-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "аминосульфонил" относится к группе формулы -S(O)₂NH₂.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкиламиносульфонил" относится к группе формулы -S(O)₂NH(алкил), где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m} алкил)аминосульфонил" относится к группе формулы -S(O)₂N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо имеет 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.

В контексте данного документа термин "аминосульфониламино" относится к группе формулы -NHS(O)₂NH₂.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкиламиносульфониламино" относится к группе формулы -NHS(O)₂NH(алкил), где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых ва-

риантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m} алкил)аминосульфоамино" относится к группе формулы $-NHS(O)_2N(\text{алкил})_2$, где каждая алкильная группа независимо имеет 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.

В контексте данного документа термин "аминокарбониламино", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы $-NHC(O)NH_2$.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкиламинокарбониламино" относится к группе формулы $-NHC(O)NH(\text{алкил})$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m} алкил)аминокарбониламино" относится к группе формулы $-NHC(O)N(\text{алкил})_2$, где каждая алкильная группа независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилкарбамил" относится к группе формулы $-C(O)-NH(\text{алкил})$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "тио" относится к группе формулы $-SH$.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилтио" относится к группе формулы $-S\text{-алкил}$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилсульфинил" относится к группе формулы $-S(O)\text{-алкил}$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилсульфонил" относится к группе формулы $-S(O)_2\text{-алкил}$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "карбамил" относится к группе формулы $-C(O)NH_2$.

В контексте данного документа термин "карбонил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе $-C(O)\text{-}$.

В контексте данного документа термин "циано- C_{1-3} алкил" относится к группе формулы $-(C_{1-6}\text{алкилен})\text{-CN}$.

В контексте данного документа термин "НО- C_{1-6} алкил" относится к группе формулы $-(C_{1-6}\text{алкилен})\text{-ОН}$.

В контексте данного документа термин "НО- C_{1-3} алкил" относится к группе формулы $-(C_{1-3}\text{алкилен})\text{-ОН}$. В контексте данного документа термин " C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил" относится к группе формулы $-(C_{1-6}\text{алкилен})\text{-O}(C_{1-6}\text{алкил})$.

В контексте данного документа термин " C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил" относится к группе формулы $-(C_{1-3}\text{алкилен})\text{-O}(C_{1-3}\text{алкил})$. В контексте данного документа термин "карбоксо" относится к группе формулы $-C(O)OH$.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m} алкил)амино" относится к группе формулы $-N(\text{алкил})_2$, где каждая из двух алкильных групп независимо имеет 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.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m} алкил)карбамил" относится к группе формулы $-C(O)N(\text{алкил})_2$, где каждая из двух алкильных групп независимо имеет 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.

В контексте данного документа "циклоалкил" относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизированные алкильные и/или алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) группы, спироциклы и мостиковые кольца (например, мостиковая бициклоалкильная группа). Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (например, $C(O)$ или $C(S)$). Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и тому подобное. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться по любому атому, образующему кольцо, включая атом, образующий конденсированное ароматическое кольцо. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, образующих кольцо (C_{3-10}). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C_3 .

₁₀моноциклический или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C₃₋₁₀моноциклический или бициклический циклоалкил, который необязательно замещен CH₂F, CHF₂, CF₃ и CF₂CF₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C₃₋₇моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C₄₋₁₀спироциклический или мостиковый циклоалкил. 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 тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В контексте данного документа "гетероарил" относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O, S или В, где любое кольцо, образующее N, необязательно является N-оксидной группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления изобретения любой образующий кольцо N в гетероарильной части может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, имеющий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гетероарил представляет собой 5-6 моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1 или 2 гетероатомных члена, независимо выбранных из N, O или S. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа имеет от 1 до 4 образующих кольцо гетероатомов, от 1 до 3 образующих кольцо гетероатомов, от 1 до 2 образующих кольцо гетероатомов или 1 образующий кольцо гетероатом. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Пример гетероарильных групп включает, но не ограничиваясь ими, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, пиррол, пиазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, фуран, тиофен, триазол, тетразол, тиадиазол, хинолин, изохинолин, бензотиофен, бензофуран, бензизоксазол, имидазо[1, 2-*b*]тиазол, пурин, триазин, тиено[3,2-*b*]пиридин, имидазо[1,2-*a*]пиридин, 1,5-нафтиридин, 1*H*-пиазоло[4,3-*b*]пиридин и тому подобное.

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять образующих кольцо атомов, причем один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбирают из N, O, S и В. Типовые пятичленные циклические гетероарилы представляют собой в себя тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, 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.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть образующих кольцо атомов, причем один или большее количество (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбирают из N, O, S и В. Типовые шестичленные циклические гетероарилы представляют собой пиридил, пиазинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

В контексте данного документа "гетероциклоалкил" относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, имеющим по меньшей мере одно неароматическое кольцо (насыщенное или частично ненасыщенное кольцо), где один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O, S и В и причем образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, и т.д.). Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) системы. В состав гетероциклоалкила включены моноциклические и полициклические 3-10-, 4-10-, 3-7-, 4-7 и 5-6-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать спироциклы и мостиковые кольца (например, 5-10-членное мостиковое бигетероциклоалкильное кольцо, имеющее один или более образующих кольцо атомов углерода, замененных гетероатомом, независимо выбранным из N, O, S и В). Гетероциклоалкильная группа может присоединяться по атому углерода, образующему кольцо, или гетероатому, образующему кольцо. 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.

Также в определении гетероциклоалкильной группы включены 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, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться по любому атому, образующему кольцо, включая образующие кольцо атомы конденса-

рованного ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов, образующих кольцо, от 3 до 7 атомов, образующих кольцо, или от 5 до 6 атомов, образующих кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа имеет 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, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и V, и имеющий один или более окисленных членов кольца.

Пример гетероциклоалкильная группа включает пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, 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 тому подобное.

В контексте данного документа " C_{o-p} циклоалкил- C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы циклоалкил-алкилена-, где циклоалкил имеет от o до p атомов углерода, а алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа " C_{o-p} арил- C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы арил-алкилен-, где арил имеет от o до p атомов углерода, и алкилен-связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа "гетероарил- C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы гетероарил-алкилена-, где алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа "гетероциклоалкил- C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкилена-, где алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В некоторых местах определения или варианты осуществления изобретения относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т.д.). Если не указано иное, эти кольца могут присоединяться по любому кольцевому члену при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может присоединяться по любому положению в кольце, тогда как пиридин-3-ил присоединяется по положению 3.

В контексте данного документа термин "оксо" относится к атому кислорода (т.е. =O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к углероду (например, C=O или C(O)), или присоединенного к гетероатому азота или серы, образующего нитрозо-, сульфинильную или сульфонильную группу.

В контексте данного документа термин "независимо выбирают из" означает, что каждый случай временной или заместителя независимо выбирают в каждом случае из применимого списка.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметрическими (например, имеющими один или более стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему описанию, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, как, например, разделение рацемических смесей или с помощью стереоселективного синтеза. В описанных в данном документе соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. цис- и транс- Геометрические изомеры соединений по настоящему описанию описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет конфигурацию (R)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет конфигурацию (S)-. Формулы (например, формула (I), (II) и т.д.), предложенные в данном документе, включают стереоизомеры соединений.

Формулы (I)-(XIII) в данном документе включают стереоизомеры соединений. В некоторых вариантах осуществления изобретения атом углерода, к которому присоединены R^8 и Y^1 , находятся в конфигурации (R). В некоторых вариантах осуществления изобретения атом углерода, к которому присоединены R^8 и Y^1 , находятся в конфигурации (S).

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая является оптически активной соле-

образующей органической кислотой. Подходящие разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или разнообразных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, пригодные для способов фракционной перекристаллизации, включают в себя стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, S и R формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также можно проводить элюированием на колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (например, динитробензоилфенилглицин). Подходящую композицию растворителей для элюирования может определить специалист в данной области техники.

Соединения, предложенные в данном документе, также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы возникают вследствие обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующего перехода протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые отличаются местом присоединения протона и имеют одинаковую эмпирическую форму и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 3H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол, 2-гидроксипиридин и 2-пиридон и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированы в одной форме с использованием подходящего замещения.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения получение соединений может включать добавление кислот или оснований, например, для катализа желаемой реакции или образования солевых форм, таких как соли присоединения кислоты.

Пример кислот могут быть неорганическими или органическими кислотами и включают, но не ограничиваются ими, сильные и слабые кислоты. Некоторые примеры кислот включают в себя соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, 4-нитробензойную кислоту, метансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту и азотную кислоту. Некоторые слабые кислоты включают в себя, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бутановую кислоту, бензойную кислоту, винную кислоту, пентановую кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту и декановую кислоту.

Примеры оснований включают в себя гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия и гидрокарбонат натрия. Некоторые примеры сильных оснований включают в себя, но не ограничиваются ими, гидроксид, алкоксиды, амиды металлов, гидриды металлов, диалкиламиды металлов и ариламины, где; алкоксиды включают в себя литиевые, натриевые и калиевые соли метил-, этил- и трет-бутилоксидов; амиды металлов включают в себя амид натрия, амид калия и амид лития; гидриды металлов включают в себя гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и диалкиламиды металлов включают в себя литиевые, натриевые и калиевые соли метил-, этил-, *n*-пропил-, изопропил-, *n*-бутил-, трет-бутил-, триметилсилил- и циклогексилзамещенные амидов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в данном документе, или их соли по существу выделены. Под "по существу выделены" подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от среды, в которой оно было получено или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями, предложенными в данном документе. Отделение по существу может включать в себя 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 мас.% соединений, предложенных в данном документе, или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области техники.

Подразумевается, что термин "соединение", в контексте данного документа, включает в себя все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы представленных структур. Предполагается, что соединения, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

Выражение "фармацевтически приемлемый" в данном контексте используют для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением пользы/риска.

Данная заявка также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Данное описание также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, при этом исходное соединение модифицируют путем превращения существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваясь ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; соли щелочей или органических оснований с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают в себя принятые нетоксичные соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем приведения в контакт данных соединений в свободной кислотной или основной формах со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе или в их смеси; в целом предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей находятся в Remington Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985, с. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

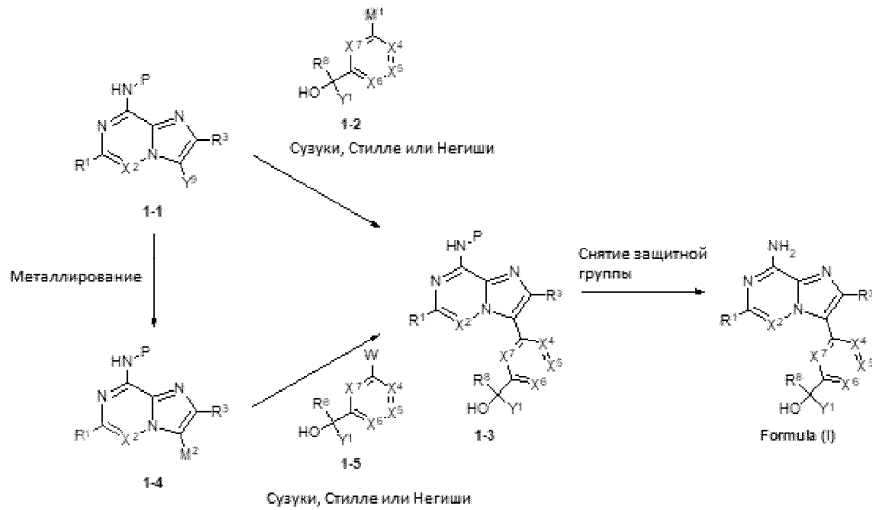
Синтез.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, предложенные в данном документе соединения, включая их соли и стереоизомеры, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Соединения формулы (I) могут быть получены из необязательно защищенных (например, R=ацетил или п-метоксибензил) бициклов 1-1, где Y⁹ представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), как проиллюстрировано на схеме I. Бицикл 1-1 может быть введен в реакцию кросс-сочетания с 1-2, где M¹ представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как Sn(Bu)₃ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания (например, карбонатное основание), 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 палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с получением соединения 1-3. После кросс-сочетания необязательно выбранные защитные группы могут быть удалены в условиях, подходящих для их удаления, которые также совместимы с функциональностью, присутствующей в 1-3 (например, воздействие водной HCl или трифторуксусной кислоты) с получением соединений формулы (I).

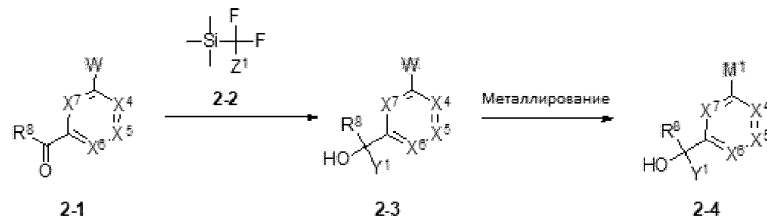
Альтернативно, группа Y⁹ может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 1-4 (например, M² представляет собой B(OH)₂, Brin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn), а затем введена в реакцию кросс-сочетания с 1-5, где W представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания (например, карбонатное основание), 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)), с получением с получением соединения 1-3. После кросс-сочетания необязательно выбранные защитные группы могут быть удалены в условиях, подходящих для их удаления, которые также совместимы с функциональностью, присутствующей в 1-3 (например, воздействие водной HCl или трифторуксусной кислоты) с получением соединений формулы (I).

Схема I

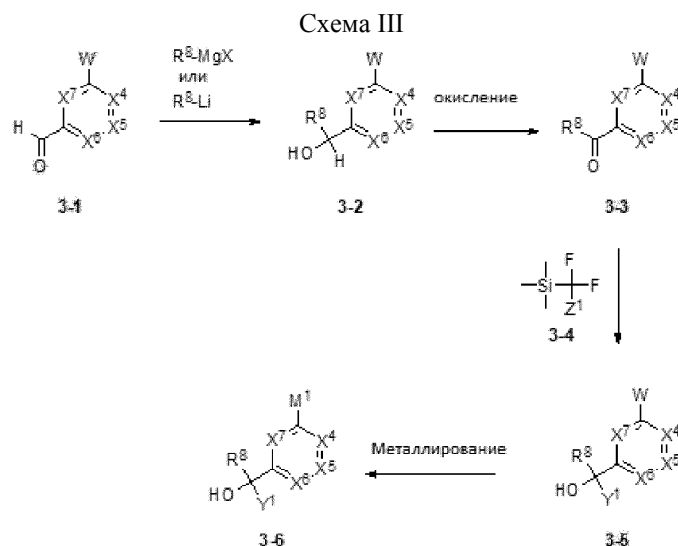


Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме II. Например, кетон 2-1 может быть превращен в третичный спирт 2-3 (Y^1 =например, CF_3 , CF_2H) с силианом 2-2, где Z^1 представляет собой галоген (например, F или Br, или H) в стандартных условиях (например, в присутствии TBAF или PPh_3 и DMPU). Группа галогена W (например, Cl, Br, или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 2-3 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 2-4 (например, M^1 представляет собой $V(OH)_2$, $Vpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 2-4, используя способы, описанные на схеме I.

Схема II

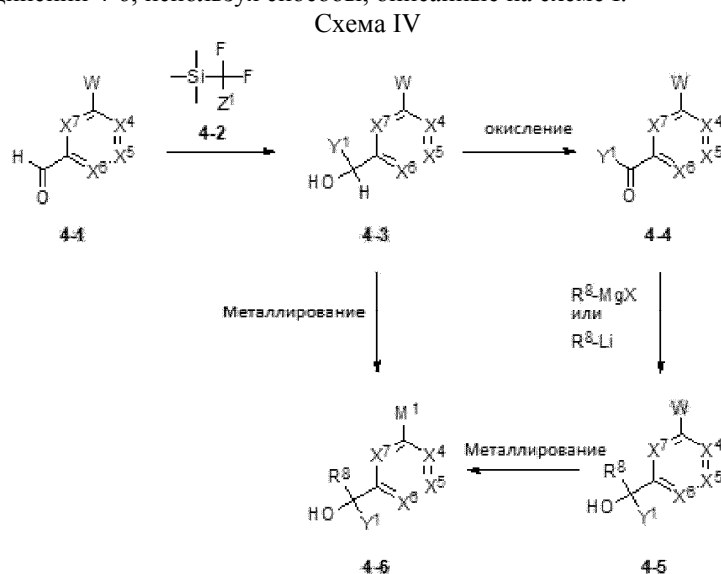


Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме III. Например, альдегид 3-1 может вступать в реакцию с нуклеофилом (например, реактив Гриньяра или алкиллитиевый реагент) с получением вторичного спирта 3-2. Вторичный спирт 3-2 может быть окислен до кетона 3-3. Кетон 3-3 может быть превращен в третичный спирт 3-5 (Y^1 =например, CF_3 или CF_2H) с силианом 3-4, где Z^1 представляет собой галоген (например, F или Br, или H) в стандартных условиях (например, в присутствии TBAF или PPh_3 и DMPU). Группа галогена Y^2 (например, Cl, Br, или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 3-5 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 3-6 (например, M^1 представляет собой $V(OH)_2$, $Vpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 3-6, используя способы, описанные на схеме I.



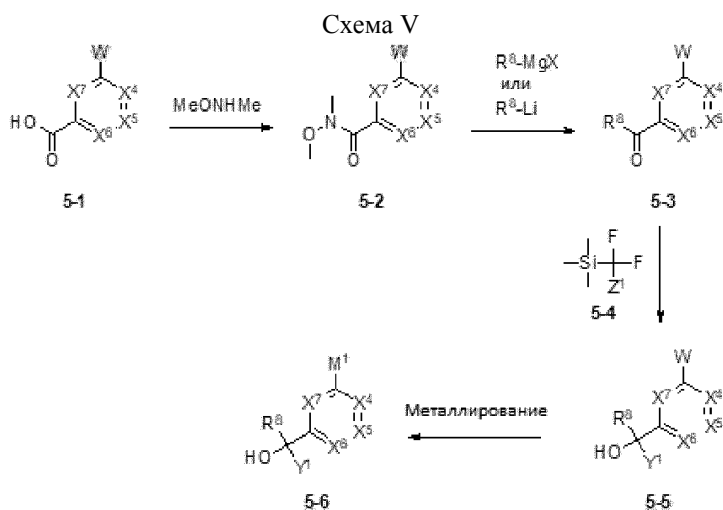
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме IV. Например, альдегид 4-1 может быть превращен во вторичный спирт 4-3 (Y^1 = например, CF_3 или CF_2H) с силианом 4-2, где Z^1 представляет собой галоген (например, F или Br, или H) в стандартных условиях (например, в присутствии TBAF или PPh_3 и DMPU). Вторичный спирт 4-3 может быть окислен до кетона 4-4. Кетон 4-4 может вступать в реакцию с нуклеофилом (например, реактив Гриньяра или алкиллитиевый реагент) с получением третичного спирта 4-5. Группа галогена W (например, Cl, Br, или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 4-5 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 4-6 (например, M^1 представляет собой $\text{B}(\text{OH})_2$, Brin, BF_3K , $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 4-6, используя способы, описанные на схеме I.

Альтернативно, группа галогена W (например, Cl, Br, или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 4-3 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 4-6, где R^8 представляет собой H (например, M^1 представляет собой $\text{B}(\text{OH})_2$, Brin, BF_3K , $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 4-6, используя способы, описанные на схеме I.



Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме V. Например, кислота 5-1 может быть превращена в амид Вайнреба 5-2. Амид Вайнреба 5-2 может вступать в реакцию с нуклеофилом (например, реактив

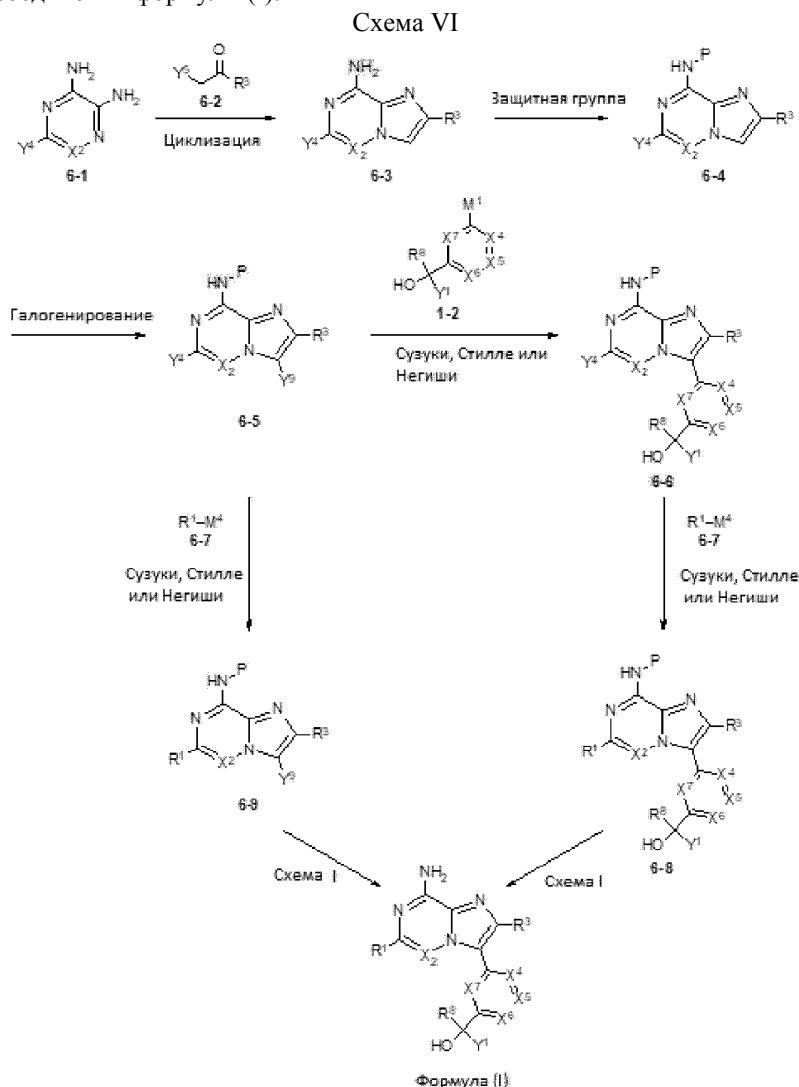
Гриньяра или алкиллитиевый реагент) с получением кетона 5-3. Кетон 5-3 может быть превращен в третичный спирт 5-5 (Y^1 =например, CF_3 или CF_2H) с силаном 5-4, где Z^1 представляет собой галоген (например, F или Br, или H) в стандартных условиях (например, в присутствии TBAF или PPh_3 и DMPU). Группа галогена W (например, Cl, Br или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 5-5 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 5-6 (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, $Vrin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 5-6, используя способы, описанные на схеме I.



Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме VI. Например, гетероароматический амин 6-1, где Y^4 представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I), может вступать в реакцию с альфа-галоненкарбонильной производной 6-2, где Y^5 представляет собой галоген (например, Cl или Br), с получением гетероцикла 6-3. Аминогруппа 6-3 может быть необязательно защищена подходящей защитной группой P (например, ацетил) в стандартных условиях (например, в присутствии ацетилхлорида или уксусного ангидрида, основания (например, триэтиламин) и, необязательно, катализатора (например, 4-диметиламинопиридин)) с получением защищенного амина 6-4. Соединение 6-4 может быть галогенировано с помощью подходящих реагентов, таких как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид или N-иодсукцинимид, с получением галогенида 6-5, где Y^9 представляет собой группу галогена (например, Cl, Br, или I). Галогенид 6-5 может быть селективно введено в реакцию кросс-сочетания с 1-2, где M^1 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (например, карбонатное основание) 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 палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с получением соединения 6-6. Соединение 6-6 может быть введено в реакцию кросс-сочетания с 6-7, где M^4 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном или бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II), и основания (например, карбонатное основание или фторид цезия), 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 палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с получением соединения 6-8. Необязательно выбранная защитная группа может быть удалена в соответствии со схемой I для обеспечения полученных соединений формулы (I).

Альтернативно, галогенид 6-5 может быть селективно введен в реакцию кросс-сочетания 6-7, где M^4 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном или бис-(ди-трет-бутил(4-диметил-

аминофенил)фосфин)дихлорпалладий(II), и основания (например, карбонатное основание или фторид цезия), 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 палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с получением соединения 6-9, который может быть дополнительно введен в реакцию кросс-сочетания в соответствии со схемой I для обеспечения полученных соединений формулы (I).

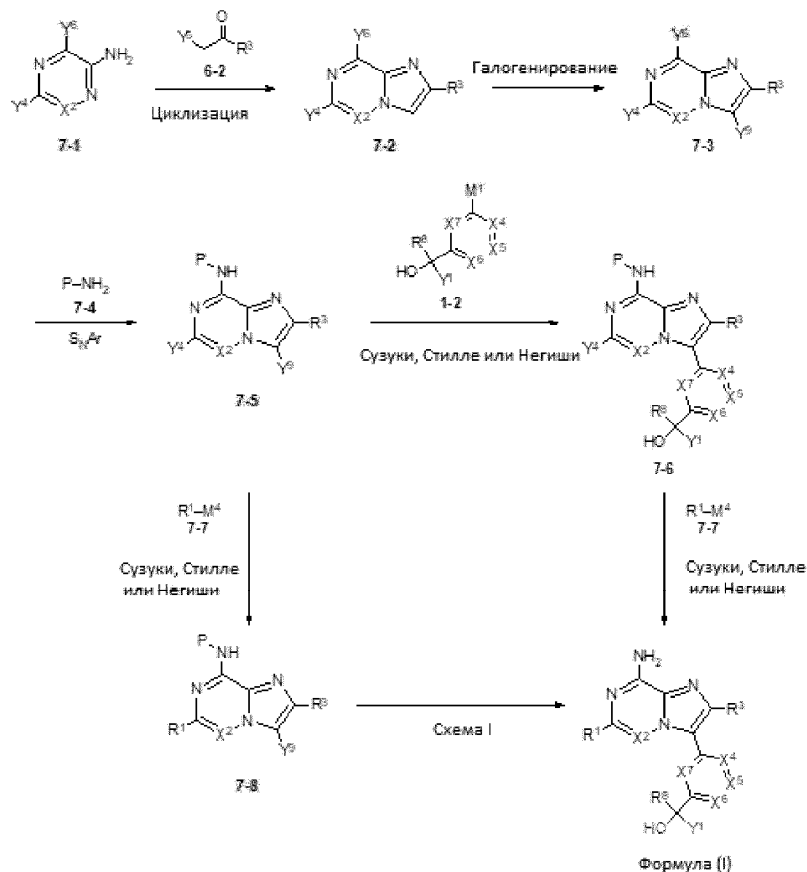


Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме VII. Например, гетероароматический амин 7-1, где Y^4 и Y^6 представляют собой галогеновые группы, может быть введен в реакцию с производными альфа-галогенкарбонила 6-2, где Y^5 представляет собой галоген (например, Cl или Br), с получением гетероцикла 7-2. Галогенирование гетероцикла 7-2 подходящими реагентами, такими как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид или N-иодсукцинимид, может дать галогенид 7-3, где Y^9 представляет собой группу галогена (например, Cl, Br, или I). Нуклеофильное ароматическое замещение галогенида 7-3 амином 7-4 (например, NH_3 или п-метоксибензиламин) может дать галогенид 7-5. Галогенид 7-5 может быть селективно введен в реакцию кросс-сочетания с 1-2, где M^1 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (например, карбонатное основание), 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 палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II)), с получением соединения 7-6. Соединение 7-6 может быть введено в реакцию кросс-сочетания с 7-7, где M^4 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как бис-

(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном или бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II), и основания (например, карбонатное основание или фторид цезия), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негishi (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с последующим удалением защитной группы в соответствии со схемой I может обеспечить полученные соединения формулы (I).

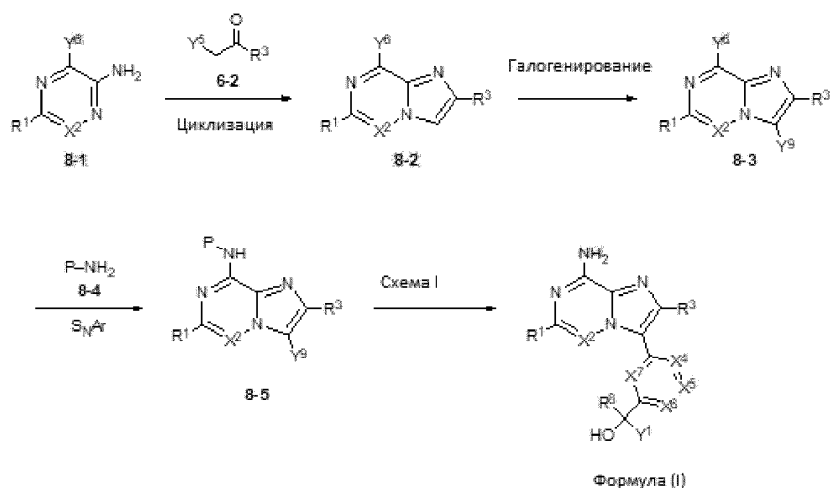
Альтернативно, селективное кросс-сочетание галогенида 7-5 с 7-7 в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном или бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II), и основания (например, карбонатное основание или фторид цезия), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негishi (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II)), может обеспечить соединение 7-8, которое может быть дополнительно введено в реакцию в соответствии со схемой I, с обеспечением полученных соединений формулы (I).

Схема VII



Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме VIII. Например, гетероароматический амин 8-1, где Y^6 представляет собой галогеновую группу, может ввден в реакцию с производными альфа-галогенкарбонила 6-2, где Y^5 представляет собой галоген (например, Cl или Br), с получением гетероцикла 8-2. Галогенирование гетероцикла 8-2 подходящими реагентами, такими как N-хлорсукцинимид или N-бромсукцинимид, может дать галогенид 8-3, где Y^9 представляет собой группу галогена (например, Cl, Br, или I). Нуклеофильное ароматическое замещение галогенида 8-3 амином 8-4 (например, NH_3 или *p*-метоксibenзиламин) может дать галогенид 8-5 с необязательно защищенным амином. Галогенид 8-5 может дополнительно быть ввден в реакцию в соответствии со схемой I для обеспечения полученных соединений формулы (I).

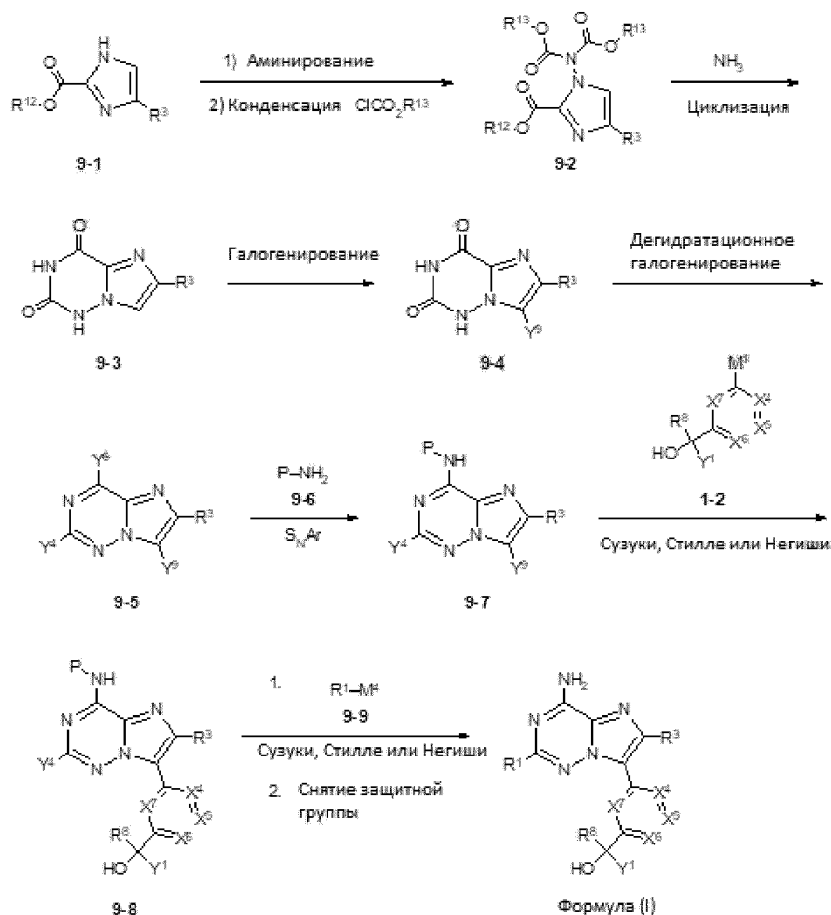
Схема VIII



Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме IX. Получение промежуточного соединения 9-5 из имидазола 9-1 может быть достигнуто методами, аналогичными тем, которые описаны в международной заявке № WO 2016/183094, описание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки. Аминирование 9-1 (например, R¹² может представлять собой алкил) в стандартных условиях (например, в присутствии агента передачи NH₂, такого как хлорамин, O-(дифенилфосфинил)гидроксиламин или O-(4-нитробензоил)гидроксиламин и основания, такого как гидрид натрия, гексаметилдисилазан лития или трет-бутоксид калия), а затем конденсация с алкилхлорформиатом ClCO₂R¹³, где R¹³ может представлять собой алкильную группу, в стандартных условиях (например, обработка соответствующим основанием, таким как пиридин или гидрокарбоната натрия) может дать соединение 9-2. Циклизация 9-2 в присутствии подходящего источника аммиака (например, NH₃ или NH₄OH) может дать бицикл 9-3. Бицикл 9-3 может быть галогенирован с помощью подходящих реагентов, таких как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид или N-иодсукцинимид, с получением галогенида 9-4, где Y⁹ представляет собой группу галогена (например, Cl, Br, или I). Дегидратационное галогенирование (например, обработкой таким реагентом, как POCl₃ или POBr₃) может обеспечить соединение 9-5, где Y⁴ и Y⁶, каждый, представляют собой галогены (например, Cl или Br). Нуклеофильное ароматическое замещение галогенида 9-5 амином 9-6 (например, NH₃ или п-метоксибензиламин) может дать промежуточное соединение 9-7 с необязательно защищенным амином.

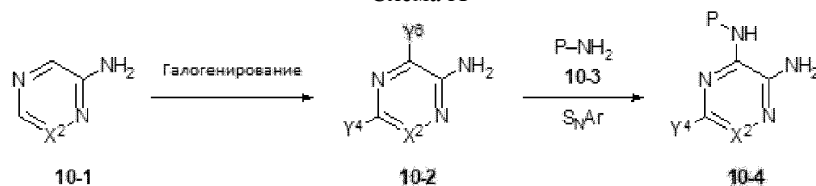
Промежуточное соединение 9-7 может быть селективно введено в реакцию кросс-сочетания с 1-2, где M¹ представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как Sn(Bu)₃ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (например, карбонатное основание) 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 палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с получением соединения 9-8. Кросс-сочетание соединения 9-8 с 9-9, где M⁴ представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как Sn(Bu)₃ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном или бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II), и основания (например, карбонатное основание или фторид цезия), 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 палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с последующим удалением необязательной защитной группы в соответствии со схемой I может обеспечить полученные соединения формулы (I), где X² представляет собой N.

Схема IX



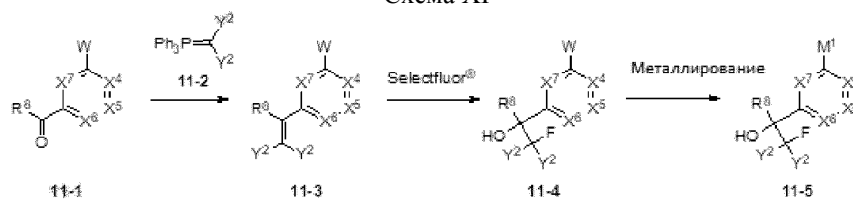
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме X. бис-Галогенирование гетероароматического амина 10-1 с подходящими реагентами, такими как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид, Br_2 или N-иодсукцинимид может дать галогенид 10-2, где Y^4 и Y^6 , каждый, представляют собой галогены (например, Cl, Br, или I). Нуклеофильное ароматическое замещение галогенида 10-2 амином 10-3 (например, NH_3 или п-метоксифениламин) может дать соединение 10-4 с необязательно защищенным амином. Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 10-2 и 10-4, используя способы, описанные на схеме VII и схеме VI, соответственно.

Схема X



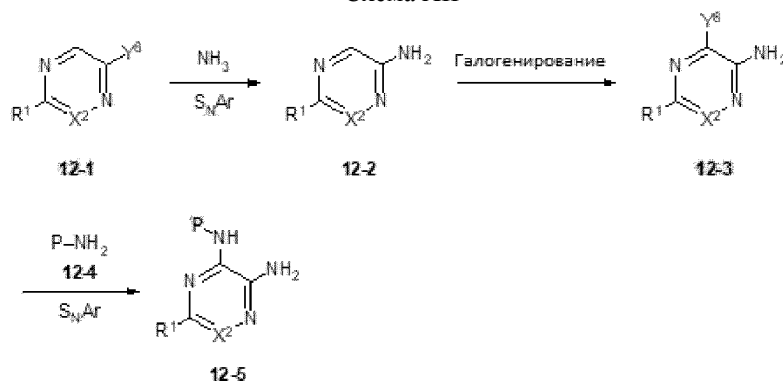
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XI. Например, кетон 11-1 может быть превращен в алкен 11-3 в стандартных условиях олефинирования, таких как реакции с илидами 11-2 (например, метилентрифенилфосфоран). Алкен 11-3 может быть превращен во фторированный спирт 11-4 с реагентом, таким как Selectfluor®, и водой. Группа галогена W (например, Cl, Br, или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 11-4 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 11-5 (например, M^1 представляет собой $\text{B}(\text{OH})_2$, Bpin , BF_3K , $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 11-5, используя способы, описанные на схеме I.

Схема XI



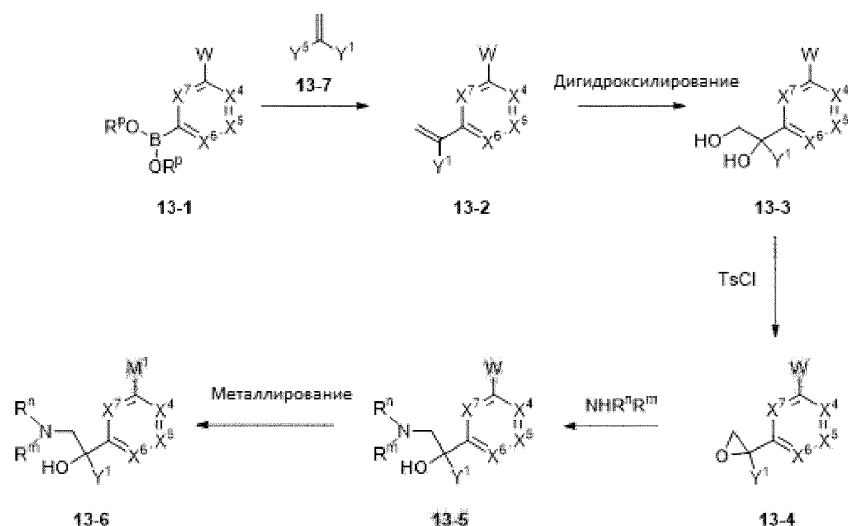
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XII. Нуклеофильное ароматическое замещение галогенида 12-1, где Y^8 представляет собой галоген (например, Cl или Br), с аммиаком может дать гетероароматический амин 12-2. Галогенирование гетероароматического амина 12-2 с подходящими реагентами, такими как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид, Br_2 , или N-иодсукцинимид, необязательно в присутствии основания, такого как гидрокарбонат натрия или карбонат натрия, может дать соединение 12-3, где Y^6 представляет собой группу галогена (например, Cl, Br, или I). Нуклеофильное ароматическое замещение соединения 12-3 амином 12-4 (например, NH_3 или п-метоксибензиламин) может дать соединение 12-5 с необязательно защищенным амином. Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 12-3 и 12-5, используя способы, описанные на схеме VII и схеме VI, соответственно.

Схема XII



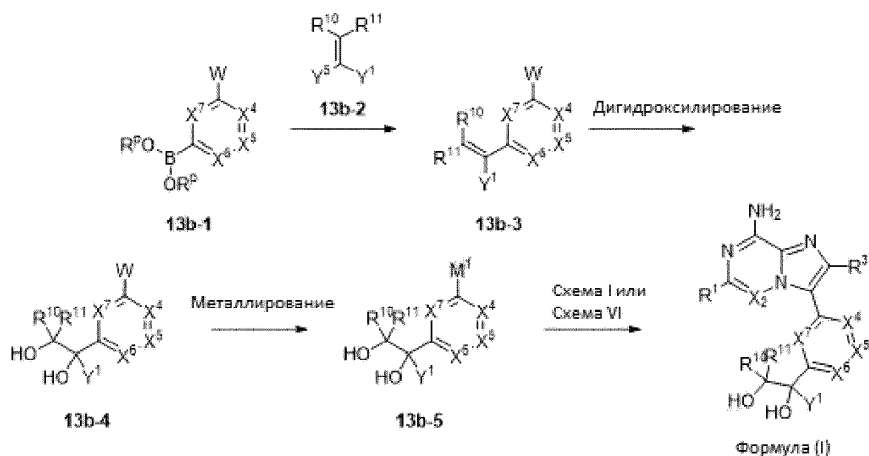
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XIII. Например, борсодержащий реагент 13-1 (например, R^P может представлять собой алкил) может быть введен в реакцию кросс-сочетания с галогеналкеном 13-7 (где Y^5 представляет собой галоген и Y^1 может представлять собой CF_3) с получением алкена 13-2. Дигидроксилирование алкена 13-2, используя реагенты, подходящие для дигидроксилирования (например, тетраоксид осмия и перекислитель, такой как N-метилморфолин-N-оксид или AD-mix α или AD-mix β), может обеспечить диолсодержащее промежуточное соединение 13-3. Диол 13-3 может быть превращен в эпоксид 13-4, используя тозилхлорид и подходящее основание (например, триэтиламин). Эпоксид 13-4 может быть обработан разнообразными аминами (например, R^m и R^n может представлять собой R^b или R^c) с получением аминспиртов 13-5. Группа галогена W (например, Cl, Br, или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 13-5 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 13-6 (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, $Vpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 13-6, используя способы, описанные на схеме I.

Схема XIII



Диолсодержащие соединения формулы (I) могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме 13b. Например, борсодержащий реагент 13b-1 (например, R^p может представлять собой алкил) может быть введен в реакцию кросс-сочетания с галогеналкеном 13b-2 (где Y⁵ представляет собой галоген и Y¹ может представлять собой CF₃) с получением алкена 13b-3 (например, где R¹⁰ и R¹¹, каждый, может представлять собой R⁹). Дигидроксилирование подходящим окисляющим агентом (например, тетраоксид осмия или перекислитель, такой как N-метилморфолин-N-оксид или AD-mix α, или AD-mix β) может обеспечить диол 13b-4. Группа галогена W (например, Cl, Br, или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) диола 13b-4 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 13b-5 (например, M¹ представляет собой B(OH)₂, Vpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такое как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 13b-5, используя способы, описанные на схеме I или схеме VI.

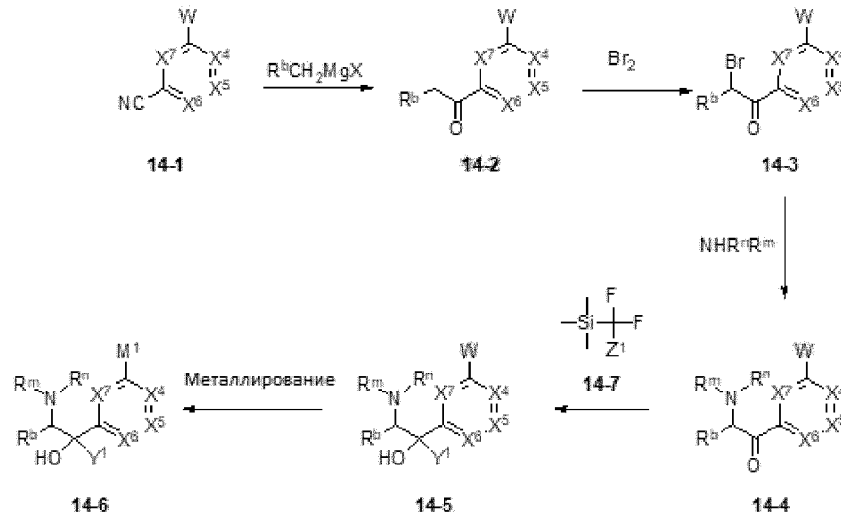
Схема XIIIb



Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XIV. Например, нитрил 14-1 может быть превращен в кетон 14-2 (например, где R^b может представлять собой R⁹) при прибавлении реактива Гриньяра. Кетон 14-2 может быть бромирован (например, Br₂) с получением бромкетона 14-3. Бром 14-3 может быть заменен разнообразными аминами с получением 14-4. Кетон 14-4 (например, где R^m и Rⁿ, каждый, может представлять собой R^k) может быть превращен в третичный спирт 14-5 (Y¹—например, CF₃ или CF₂H) с силаном 14-7, где Z¹ представляет собой галоген (например, F или Br, или H) в стандартных условиях (например, в присутствии TBAF или PPh₃ и DMPU). Группа галогена W (например, Cl, Br или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 14-5 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 14-6 (например, M¹ представляет собой B(OH)₂, Vpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, тако-

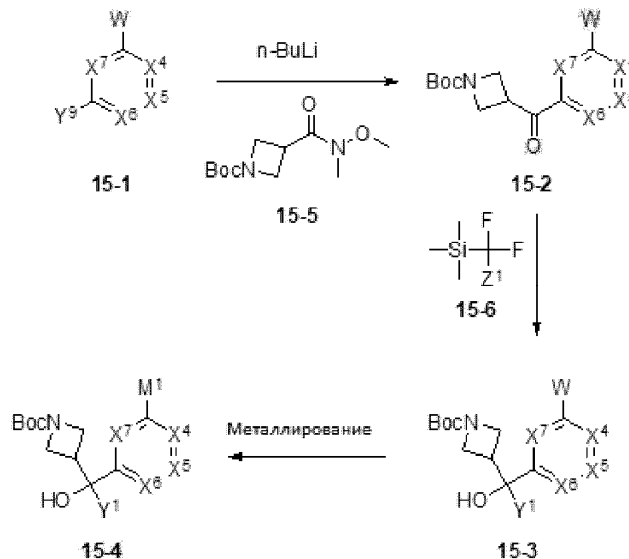
го как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 14-6, используя способы, описанные на схеме I.

Схема XIV



Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XV. Например, арилбисгалогенид 15-1, где Y^9 представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I), и W представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) может быть селективно литиирован и обработан амидом Вайнреба 15-5 с получением кетона 15-2. Кетон 15-2 может быть превращен в третичный спирт 15-3 (Y^1 =например, CF_3 или CF_2H) с силианом 15-6, где Z^1 представляет собой галоген (например, F или Br, или H) в стандартных условиях (например, в присутствии TBAF или PPh_3 и DMPU). Группа галогена W (например, Cl, Br или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 15-3 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 15-4 (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, $Bpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 15-4, используя способы, описанные на схеме I.

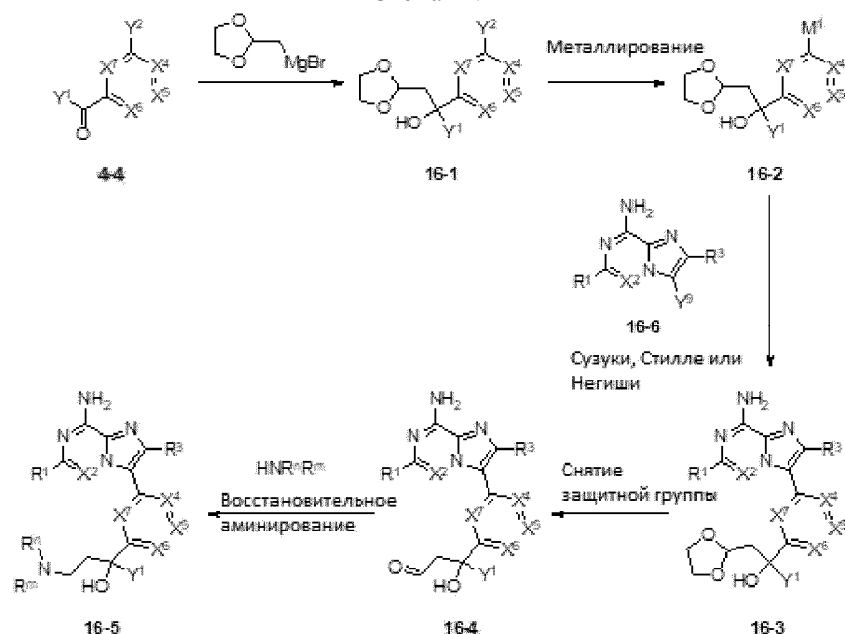
Схема XV



Соединения формулы (I) могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XVI. Например, кетон 4-4 может вступать в реакцию с нуклеофилом (например, реактив Гриньяра или алкиллитиевый реагент) с получением третичного спирта 16-1. Группа галогена W (например, Cl, Br или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 16-1 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 16-2 (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, $Bpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий

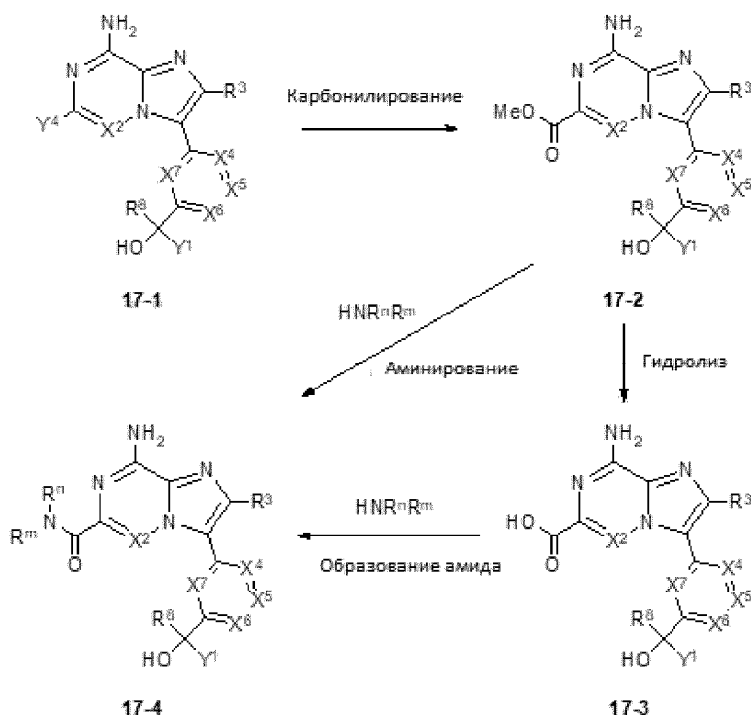
или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Бицикл 16-6 (где Y^9 представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs)) может быть введен в реакцию кросс-сочетания 16-2 (где M^1 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания (например, карбонатное основание), 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 палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с получением соединения 16-3. Снятие ацетальной защитной группы 16-3 в кислых условиях (например, водная HCl) может дать альдегид 16-4. Альдегид 16-4 может подвергаться восстановительному аминированию с различными аминами (например, R^m и R^n , каждый, может представлять собой R^k) в стандартных условиях (например, метиламин) с получением соединений 16-5.

Схема XVI



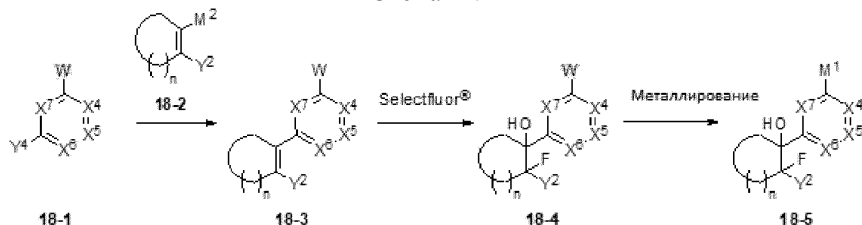
Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XVII. Например, галогенид Y^4 в 17-1 может быть превращен в сложный эфир 17-2 в условиях карбонилирования (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, оксид углерода и спирт, такой как метанол). Сложный эфир 17-2 может быть превращен в амиды 17-4 (например, где R^m и R^n , каждый, может представлять собой R^a), используя условия аминирования (например, $AlMe_3$) с подходящими аминами. Альтернативно, сложный эфир 17-2 может быть прогидролизован до кислоты 17-3 в стандартных условиях, (например, LiOH) и реакция конденсации кислоты 17-3 с аминами (например, метиламин), используя стандартные условия образования амида, например, NATU или HOAt), может обеспечить амиды 17-4.

Схема XVII



Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XVIII. Например, галогенид 18-1 (например, Y^4 представляет собой Cl, Br, или I) может быть введен в реакцию кросс-сочетания с циклическим алкеном 18-2, где M^2 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или Zn, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания (например, карбонатное основание), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с получением соединения 18-3. Циклический алкен 18-3 может быть превращен во фторированный спирт 18-4 с реагентом, таким как Selectfluor®, и водой. Группа галогена W (например, Cl, Br или I) или псевдогалогена (например, OTf или OMs) спирта 18-4 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла 18-5 (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, $Vrin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 18-5, используя способы, описанные на схеме I.

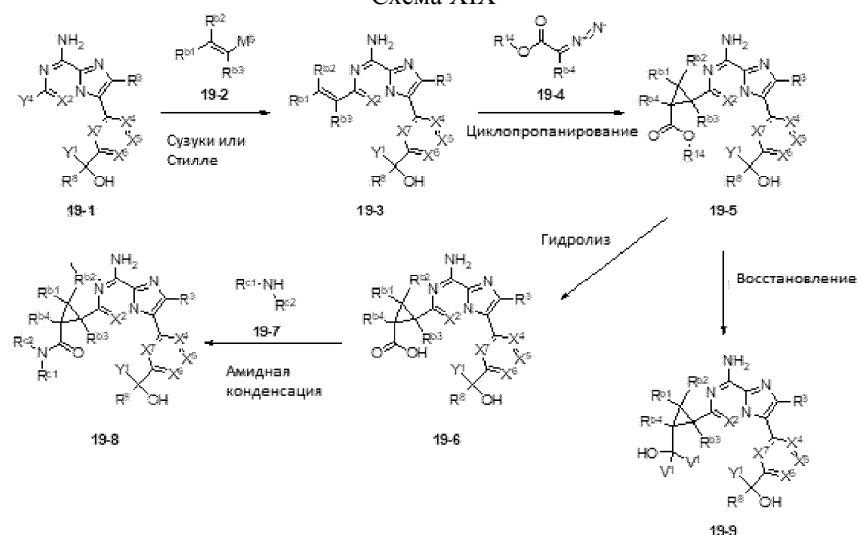
Схема XVIII



Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XIX. Соединение 19-1, где Y^4 представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I), может быть введено в реакцию кросс-сочетания с 19-2, где M^5 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, трифторборат калия или подходящим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания (например, карбонатное основание), или в стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), с получением соединения

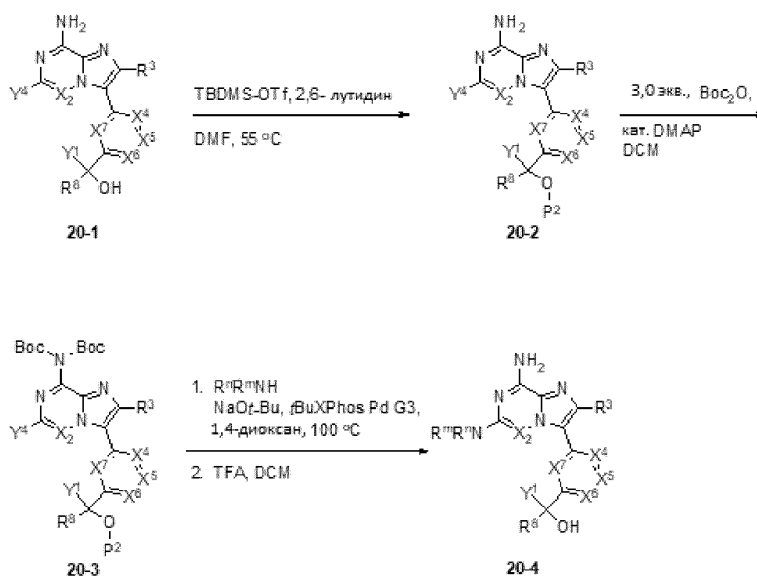
19-3, где R^{b1} , R^{b2} , и R^{b3} могут независимо представлять собой H или R^b . Циклопропанирование в присутствии диазосоединения 19-4, где R^{14} представляет собой алкильную группу (например, этил или трет-бутил) и R^{b4} может представлять собой H или R^b , и необязательного катализатора (например, $Rh_2(OAc)_4$, $Rh_2(S-DOSP)_4$, $Cu(OTf)_2$ или мезо-тетрафенилпорфина кобальта(II)) может дать соединение 19-5. Сложный эфир 19-5 может быть прогидролизован до кислоты 19-6 в стандартных условиях (например, водный NaOH), и реакция конденсации кислоты 19-6 с аминами 19-7, где R^{c1} и R^{c2} могут независимо представлять собой R^c , используя стандартные условия образования амидов (например, NATU или HOAt в присутствии аминного основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин), может обеспечить амиды 19-8. Альтернативно, восстановление сложного эфира 19-5 подходящим реагентом (например, $LiAlH_4$ или $LiAlD_4$) может обеспечить спирты 19-9, где V^1 может представлять собой H или D.

Схема XIX

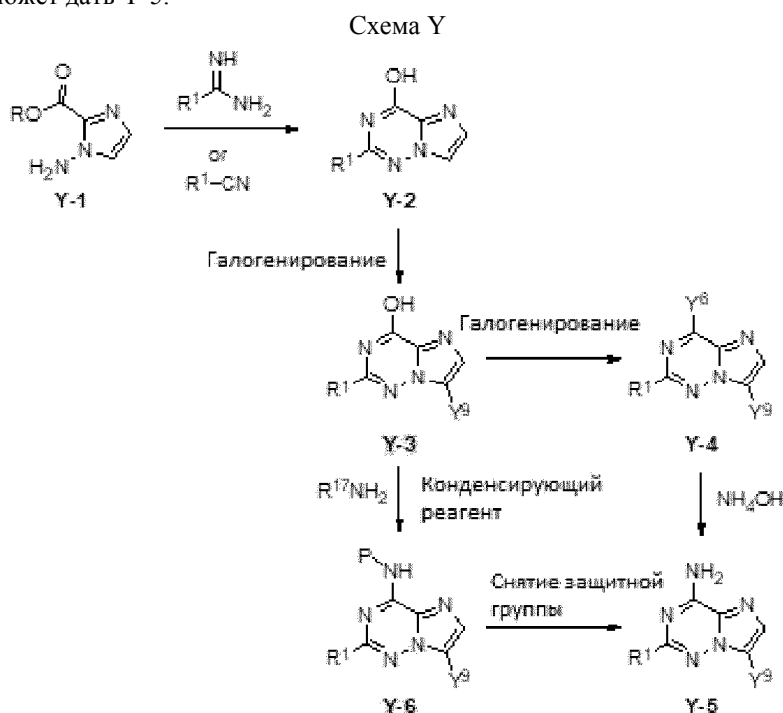


Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XX. Спиртовой фрагмент общей структуры 20-1 может быть защищен подходящей защитной группой (P2), такой как силильная защитная группа (например, трет-бутилдиметилсилил) с обеспечением защищенного спирта 20-2. Азот ядра имидазо[1,2-а]пирозин-8-амина может быть защищен подходящей защитной группой, такой как моно- или ди-Вос-группа, с обеспечением 20-3. Связь C-N группы 20-4 (например, где R^m и R^n , каждый, может представлять собой R^b) может быть создана, используя катализируемые металлом условия кросс-сочетания, такие как условия сочетания Бухвальда-Хартвига (Buchwald, S. L., Ruiz-Castillo, P. Chem. Rev. 2016, 116, 12564.; Messaoudi, S., et al. ACS Catal. 2015, 5 (2), 1386.). Например, 20-3 может быть связан с амином, анилином, гетероанилином или амидом в присутствии основания (Cs_2CO_3 , $NaOt-Bu$, и т.д.) и катализатора, такого как палладий в комбинации с лигандом Бухвальда или использования системы предварительного катализатора Бухвальда. После C-N сочетания защитные группы могут быть удалены с использованием стандартных условий либо последовательно, либо в один подход, таким как TФУ/ДХМ или 4 N HCl в 1,4-диоксане для удаления силил-защищенного спирта и Вос-защищенного гетероанилина.

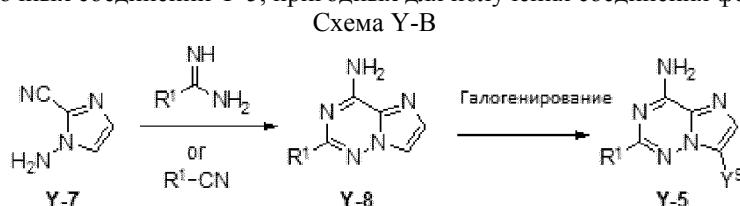
Схема XX



Промежуточные соединения 1-1 (схема I) подходят для получения соединений формулы (I), таких как, где X^2 представляет собой N и при разнообразном замещении при R^1 , может быть получено с помощью метода, проиллюстрированного на схеме Y. Конденсация Y-1 с амидином при повышенной температуре (например, от 80 до 95°C) в подходящем растворителе (например, EtOH) обеспечивает бициклическое промежуточное соединение Y-2. Альтернативно, Y-1 может быть обработан нитрилом или кислотой (например, HCl) в подходящем растворителе (например, диоксан) при повышенной температуре (например, от 100 до 110°C) с обеспечением Y-2. В некоторых случаях циклизации использование нитрилов требует, чтобы реакционную смесь была сделана основной на втором стадии, чтобы облегчить циклизацию. Промежуточное соединение Y-2 может быть галогенировано с помощью подходящих реагентов, таких как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид, Br_2 или N-йодсукцинимид с получением галогенида Y-3, где Y^9 представляет собой группу галогена (например, Cl, Br или I). Дегидратационное галогенирование (например, обработкой таким реагентом, как $POCl_3$ или $POBr_3$) может обеспечить соединение Y-4, где Y^6 представляет собой галоген (например, Cl или Br). Нуклеофильное ароматическое замещение галогенида Y-4 аммиаком (например, используя водн. раствор NH_4OH) может дать промежуточные соединения Y-5, подходящие для получения соединения формулы (I). Альтернативно, промежуточное соединение Y-3 может быть конденсировано с амином $R^{17}NH_2$ (например, п-метоксибензиламин) с конденсирующим реагентом (например, BOP) с получением промежуточного Y-6. Снятие защиты Y-6 (например, используя TФУ) может дать Y-5.

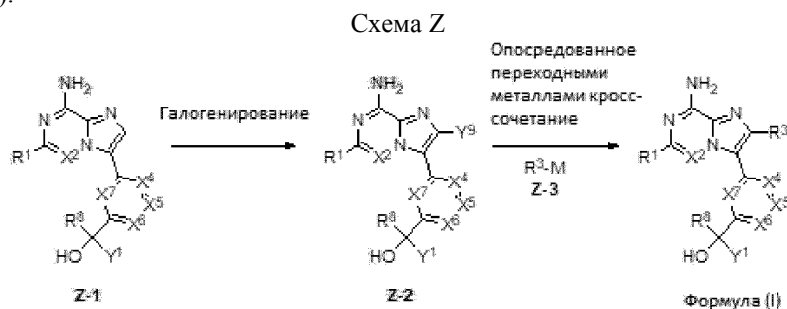


Альтернативно, промежуточные соединения 1-1 (схема I) подходят для получения соединений формулы (I), таких как, где X^2 представляет собой N и при разнообразном замещении при R^1 , может быть получено с помощью метода, проиллюстрированного на схеме Y-B. Конденсация Y-7 с амидином при повышенной температуре (например, от 80 до 95°C) в подходящем растворителе (например, EtOH) обеспечивает бициклическое промежуточное соединение Y-8. Альтернативно, Y-7 может быть обработан нитрилом или кислотой (например, HCl) в подходящем растворителе (например, диоксан) при повышенной температуре (например, от 100 до 110°C) с обеспечением Y-8. В некоторых случаях циклизации использование нитрилов требует, чтобы реакционную смесь была сделана основной на втором стадии, чтобы облегчить циклизацию. Промежуточное соединение Y-8 может быть галогенировано с помощью подходящих реагентов, таких как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид, Br_2 или N-йодсукцинимид с получением промежуточных соединений Y-5, пригодных для получения соединения формулы (I).

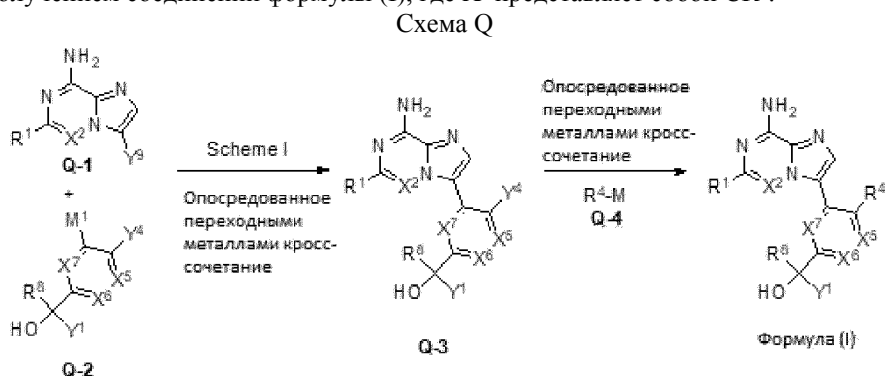


Заместители при R^3 могут быть введены в соответствии с методикой, проиллюстрированной на схеме Z. Промежуточное соединение Z-1 может быть галогенировано с помощью подходящих реагентов,

таких как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид, Br₂ или N-иодсукцинимид с получением галогенида Z-2, где Y⁹ представляет собой группу галогена (например, Cl, Br, или I). Группа галогена Y⁹ из Z-2 может быть введена в реакцию кросс-сочетания с R³-M (Z-3) (например, M представляет собой B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, Zn или Al) в стандартных условиях для реакции Сузуки, Стилле, Негиши и тому подобного, в присутствии катализатора палладия и, при необходимости, основания с получением соединений формулы (I).

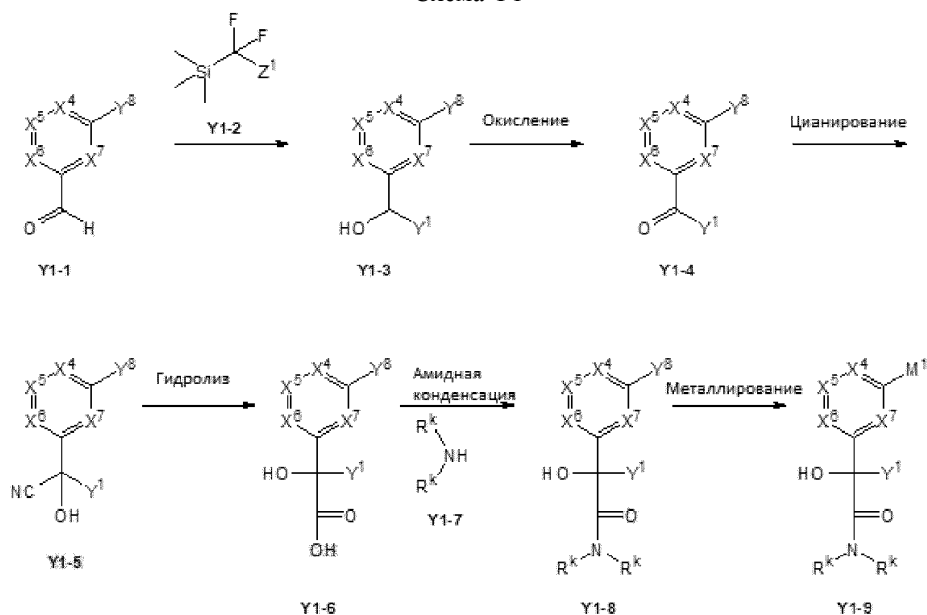


Заместители при R⁴ могут быть введены в соответствии с методикой, проиллюстрированной на схеме Q. Промежуточное соединение Q-1 может быть селективно введено в реакцию кросс-сочетания с Q-2, несущим галогеновый заместитель Y⁴ (например, Cl), с обеспечением промежуточного соединения Q-3. Группа галогена Y⁴ из Q-3 может быть введена в реакцию кросс-сочетания с R⁴-M (Q-4) (например, M представляет собой B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, Zn или Al) в стандартных условиях для реакции Сузуки, Стилле, Негиши и тому подобного, в присутствии катализатора палладия и, при необходимости, основания с получением соединений формулы (I), где X⁴ представляет собой CR⁴.

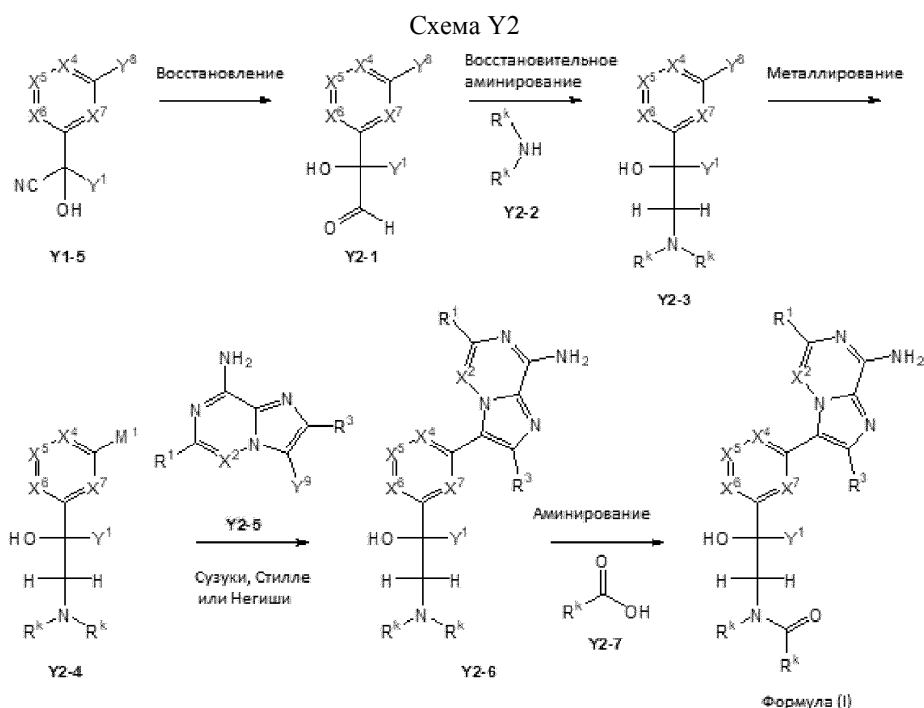


Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме Y1. Подходящие исходные материалы Y1-1, где Y⁸ представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), могут быть превращены с помощью силана Y1-2, где Z¹ представляет собой галоген (например, F или Br, или H) в стандартных условиях (например, в присутствии TBAF или PPh₃ и DMPU) с получением вторичного спирта Y1-3 (например, Y¹ представляет собой CF₃ или CHF₂). Окисление вторичного спирта Y1-3 в стандартных условиях (например, окисление Сверна или окисление Десс-Мартина) может дать кетон Y1-4. Кетон Y1-4 может быть превращен в циангидрин Y1-5 в стандартных условиях (например, в присутствии KCN, TMSCN и 18-краун-6). Циангидрин Y1-5 может быть превращен в карбоновую кислоту Y1-6 в стандартных условиях кислотного гидролиза (например, HCl или HBr, в воде (Org. Syn. Coll. Vol. 1 1941, 289 и 131)) или в стандартных условиях гидролиза (например, NaOH в воде (Org. Syn. Coll. Vol. 1 1941, 321)). Карбоновая кислота Y1-6 может быть введена в реакцию кросс-сочетания с амином Y1-7 в стандартных условиях образования амида (например, превращение кислоты Y1-6 в хлорангидрид кислоты (например, оксалилхлорид) и конденсацией с амином Y1-7) с получением амида Y1-8. Альтернативно, циангидрин Y1-5 может быть превращен непосредственно в первичный амид Y1-8 (где R^k представляет собой H) с концентрированной HCl и газообразным HCl (J. Med. Chem. 2003, 46, 2494-2501). Группа Y⁸ из Y1-8 может быть превращена с помощью подходящим образом замещенного металла Y1-9 (например, M¹ представляет собой B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлорбис-(трифенилфосфин)палладий(II) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений Y3-6, используя способы, описанные на схемах в данном документе (например, схема I).

Схема Y1

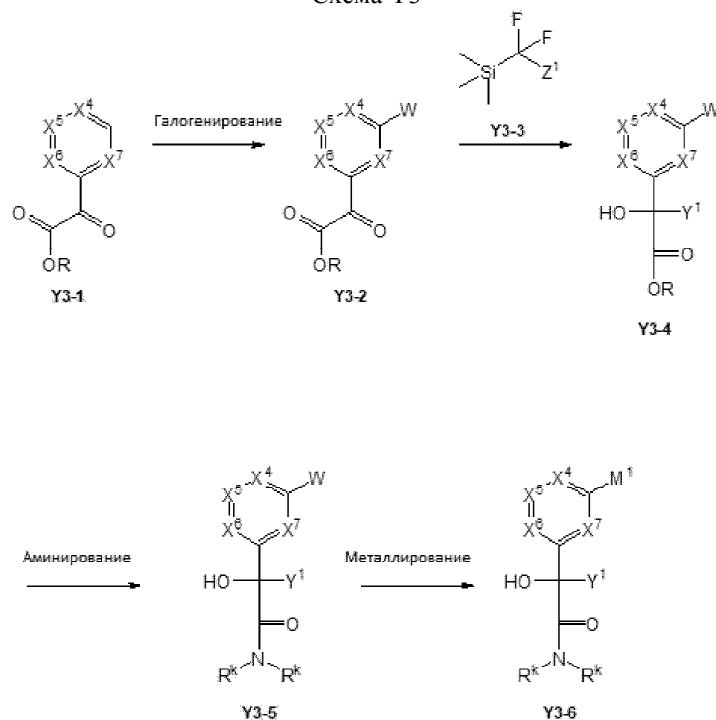


Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме Y2. Циангидрин Y1-5 (со схемы Y1) может быть превращен в альдегид Y2-1 при восстановлении (например, в качестве восстановителя, такого как DIBAL-H (обзор см. *Synthesis* 1975, 10, 617-630)). Альдегид Y2-1 может быть превращен в амин Y2-3 в стандартных условиях восстановительного аминирования с амином Y2-2 и соответствующим восстановителем (например, борогидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия). Альтернативно, циангидрин Y1-5 может быть восстановлен до амина Y2-3, где R^k представляет собой водород, в стандартных условиях (например, $LiAlH_4$ в Et_2O). Группа Y^8 из Y2-3 может быть превращена в подходящим образом замещенный металл Y2-4 (например, M^1 представляет собой $V(OH)_2$, $Vrin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлорбис-(трифенилфосфин)палладий(II) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия), а затем введена в реакцию кросс-сочетания с Y2-5, где Y^9 представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) 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), комплекс с дихлорметаном, и основания (например, карбонатное основание, такое 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) с получением Y2-6. Амин Y2-6 может быть введен в реакцию кросс-сочетания с карбоновой кислотой Y2-7 в стандартных условиях образования амида (например, в присутствии конденсирующего агента, такого как NATU, и амина, такого как диизопропилэтиламин) с получением соединений формулы (I).



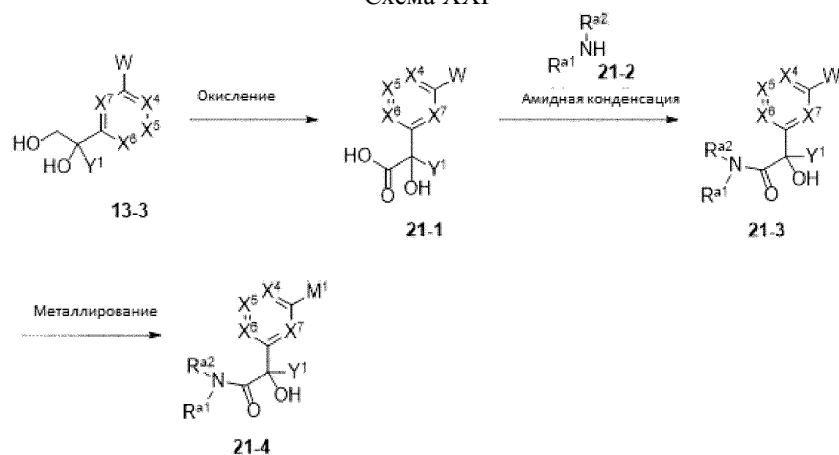
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме Y3. Кетоэфир Y3-1 может быть галогенировано с помощью подходящих реагентов, таких как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид или N-иодсукцинимид с получением Y3-2, где W представляет собой группу галогена (например, Cl, Br, или I). Кетон Y3-2 может быть превращен в третичный спирт Y3-3 с помощью силана Y3-3, где Z¹ представляет собой галоген (например, F или Br, или H) в стандартных условиях (например, в присутствии TBAF или PPh₃ и DMPU). В некоторых случаях Z¹ может представлять собой H, где может быть образована группа CHF₂ (Y¹). Сложный эфир Y3-4 может быть превращен в первичный амид (Y3-5, R^k представляет собой водород) в стандартных условиях (например, аммиак в метаноле и необязательное основание, такое как карбонат цезия) или во вторичный и третичный амид (Y3-5) в стандартных условиях (например, AlMe₃ и подходящий амин NHR^kR^k, где каждый R^k может представлять собой R^a). Группа W Y3-5 может быть превращена в подходящим образом замещенный металл Y3-6 (например, M¹ представляет собой B(OH)₂, Vrin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор; основания, такого как ацетат калия; палладиевого катализатора, такого как трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0); и необязательного лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений Y3-6, используя способы, описанные на схемах в данном документе (например, схема I).

Схема Y3



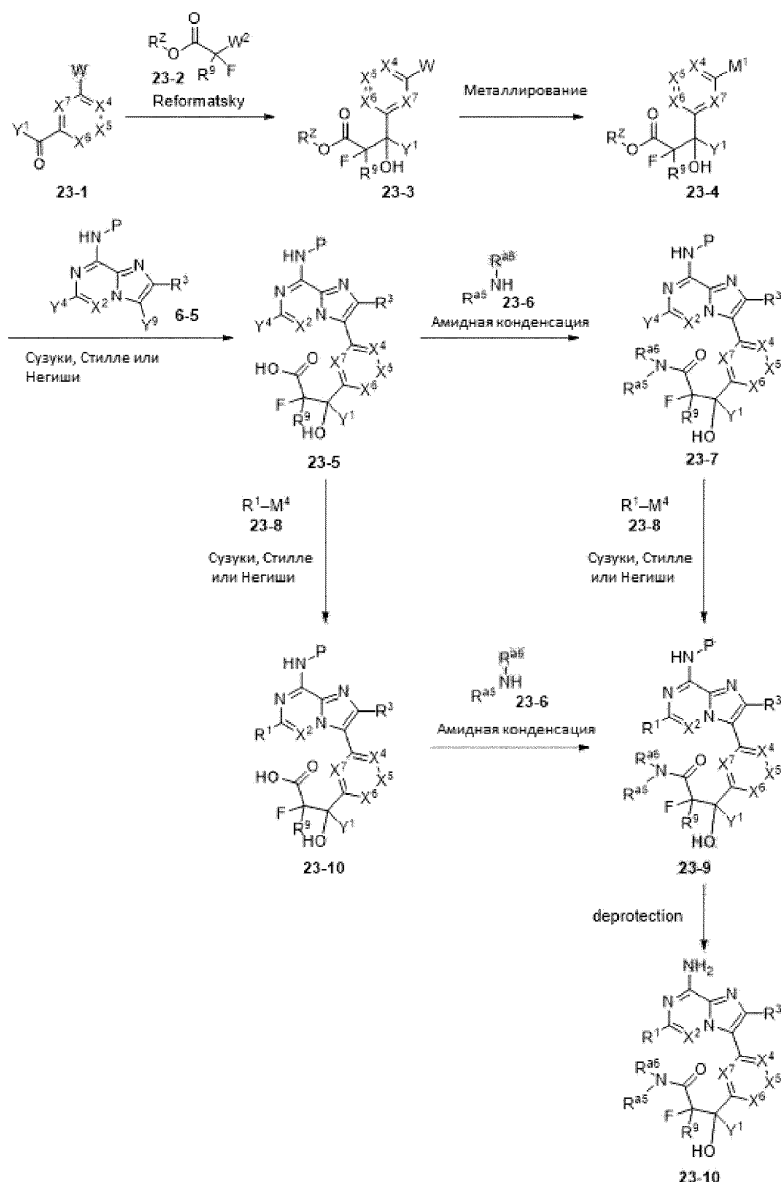
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXI. Диол 13-3, где W представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) может быть окислен в стандартных условиях (например, в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как платина на угле в присутствии источника кислорода, такого как воздух) с получением α -гидроксикарбоновой кислоты 21-1. Конденсация кислоты 21-1 с амином 21-2, где R^{a1} и R^{a2} независимо могут представлять собой R^a , используя стандартные условия образования амидов (например, образование хлорангида кислоты с подходящим реагентом, таким как оксалилхлорид, и последующее *in situ* гашение амином 21-2) может обеспечить амид 21-3. Группа W 21-3 может быть превращена в подходящим образом замещенный металл 21-4 (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, Brin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такой как бис-(пинаколато)дистор; основания, такого как ацетат калия; палладиевого катализатора, такого как трис-(дибензилиден-ацетон)дипалладий(0); и необязательного лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 21-4, используя способы, описанные на схемах в данном документе (например, схема I).

Схема XXI

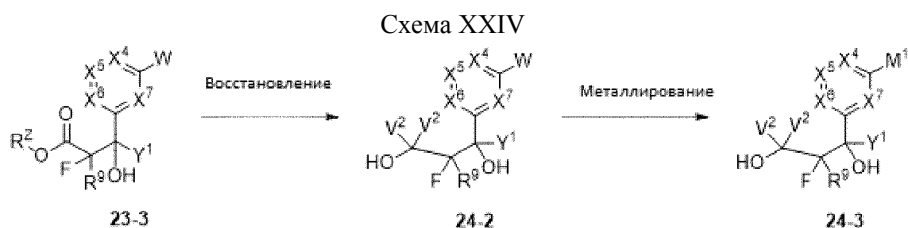


Соединения формулы (I) также могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXII. Гидролиз амида 22-1, где R^{a1} и R^{a2} независимо могут представлять собой R^a , в стандартных условиях (например, нагревание в присутствии водной HCl) может дать кислоту 22-2. Конденсация кислоты 22-2 с амином 22-3, где R^{a3} и R^{a4} независимо могут представлять собой R^a , используя стандартные условия образования амидов (например, образование хлорангида кислоты с подходящим реагентом, таким как оксалилхлорид, и последующее *in situ* гашение амином 22-3) может обеспечить амид 22-4.

Схема XXIII



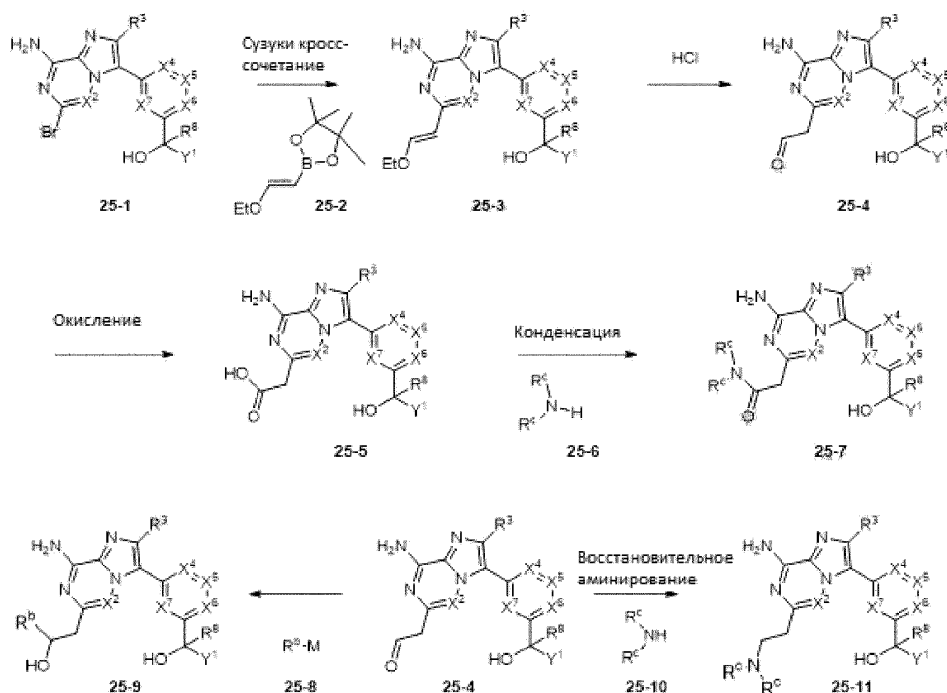
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXIV. Сложный эфир 23-3, где W представляет собой галоген (например, Cl, Br, или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) может быть восстановлен подходящим реагентом (например, $NaBH_4$ или $NaBD_4$) с получением спирта 24-2, где V^2 может представлять собой H или D. Группа W 24-2 может быть превращена в подходящий образом замещенный металл 24-3 (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, $Vpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии диборсодержащего реагента, такого как бис-(пинаколато)дибор; основания, такого как ацетат калия; и палладиевого катализатора, такого как дихлор[бис-(трифенилфосфоранил)]палладий или бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном). Соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы из промежуточных соединений 24-3, используя способы, описанные на схемах в данном документе (например, схема I).



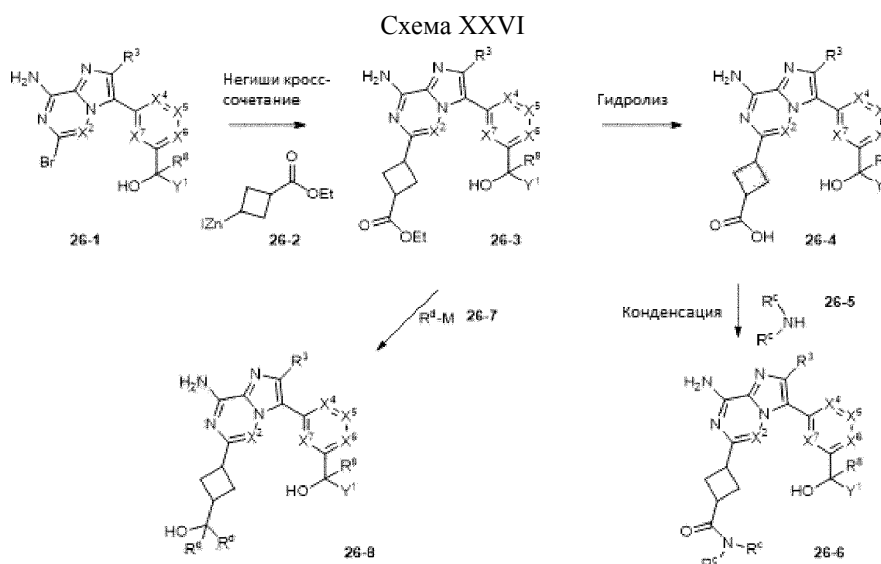
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXV. Например, бромид 25-1 может быть превращен в

виниловый эфир 25-3 в стандартных условиях для кросс-сочетания Сузуки или Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, и борорганического или цинкорганического соединения, такого как 25-2). Виниловый эфир 25-3 может быть превращен в альдегид 25-4 при кислотной обработке (например, в присутствии HCl в ТГФ). Альдегид 25-4 может быть превращен в карбоновую кислоту 25-5 в стандартных условиях окисления Пинника (например, в присутствии NaClO₂ и 2-метил-2-бутена). Кислота 25-5 может быть превращена в амид 25-7, используя стандартные условия синтеза амида (например, конденсация 25-5 с амином 25-6, используя конденсирующий реагент, такой как НАТУ). Альдегид 25-4 также может быть превращен в спирт 25-9, используя нуклеофильное присоединение (например, в присутствии магнийорганического или литийорганического соединения, такого как реактив Гриньяра). Альдегид 25-4 также может быть превращен в амин 25-11 в стандартных условиях для восстановительного аминирования (например, в присутствии амина, такого как 25-10, и восстанавливающего реагента, такой как NaBH(OAc)₃).

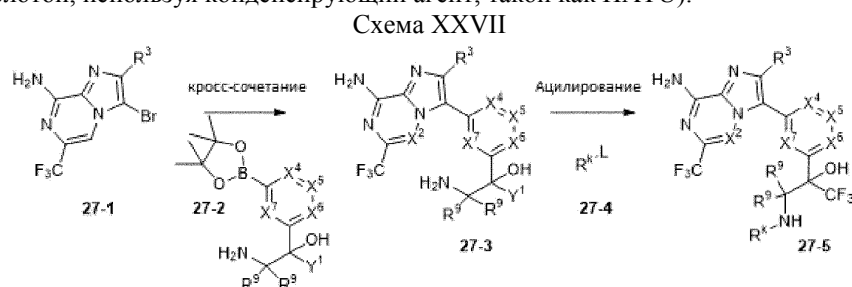
Схема XXV



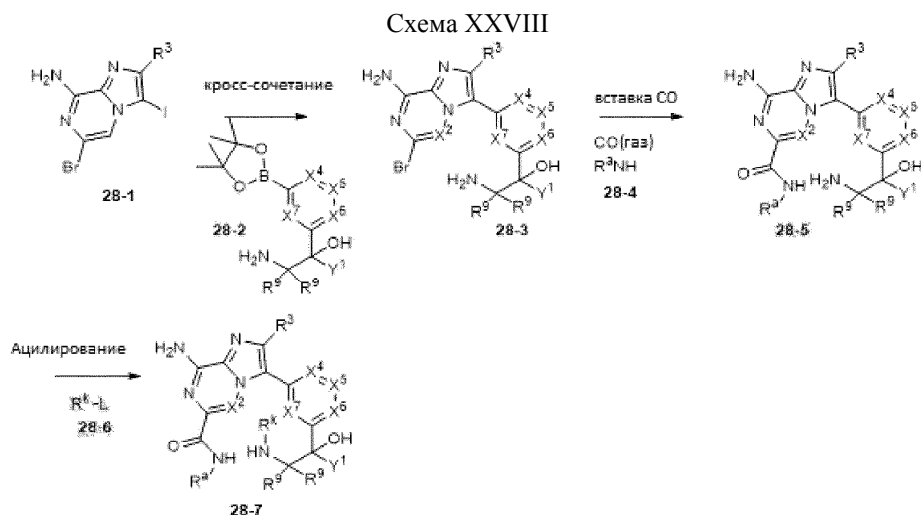
Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXVI. Например, бромид 26-1 может быть превращен в сложный эфир 26-3 в условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как дихлорид [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия (II), и цинкорганического соединения, такого как 26-2). Сложный эфир 26-3 может быть превращен в карбоновую кислоту 26-4 в условиях гидролиза (например, в присутствии воды и основания, такого как LiOH). Кислота 26-4 может быть превращена в амид 26-6, используя стандартные условия синтеза амида (например, конденсация 26-5 с амином 26-6, используя конденсирующий реагент, такой как НАТУ). Сложный эфир 26-3 также может быть превращен в спирт 26-8, используя нуклеофильное присоединение (например, в присутствии магнийорганического или литийорганического соединения, такого как реактив Гриньяра).



Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXVII. Например, бромид 27-1 может быть превращен в амин 27-3 в стандартных условиях для реакции кросс-сочетания Сузуки или Негиси (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, и борорганического или цинкорганического соединения, такого как 27-2). Амин 27-3 может быть превращен в амид 27-5, используя стандартные условия ацилирования (например, конденсация амина 27-3 с карбоновой кислотой, используя конденсирующий агент, такой как НАТУ).

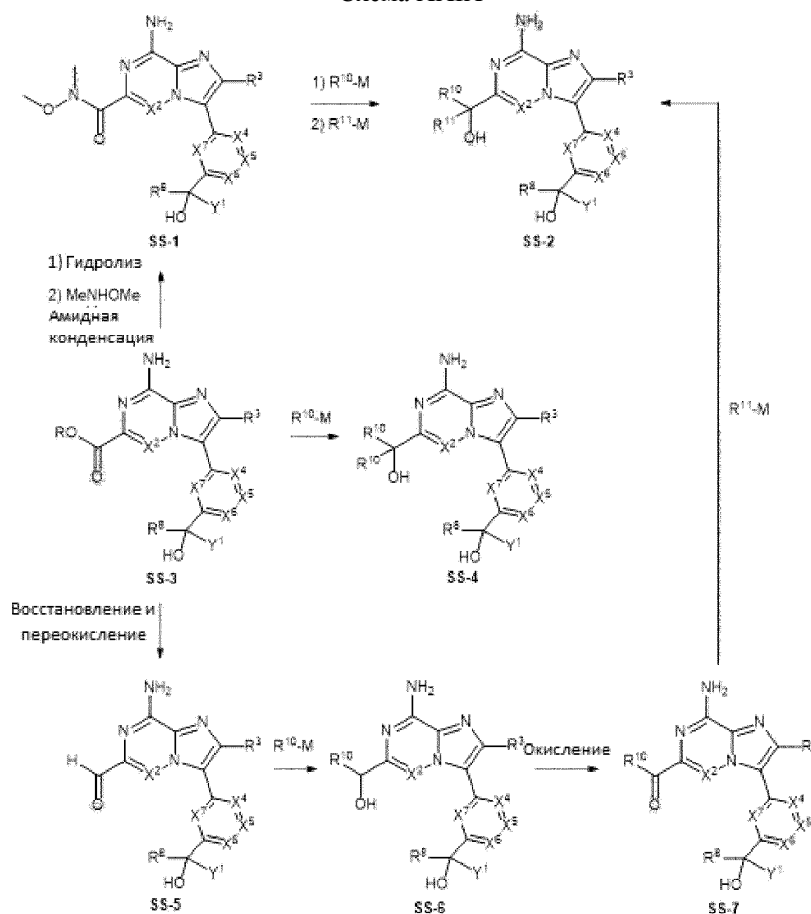


Промежуточные соединения для получения соединений, предложенных в данном документе, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXVIII. Например, иодид 28-1 может быть превращен в аминобромид 28-3 в стандартных условиях для кросс-сочетания Сузуки или Негиси (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, и борорганического или цинкорганического соединения, такого как 28-2). Аминобромид может быть превращен в аминоамид 28-5 в условиях карбонилирования (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, оксид углерода и амин 28-4). Аминоамид 28-5 может быть превращена в амид 28-7, используя стандартные условия синтеза амида (например, конденсация 28-5 с карбоновой кислотой 28-6, используя конденсирующий реагент, такой как НАТУ). Аминоамид 28-5 может быть превращен в амид 28-7, используя стандартные условия ацилирования (например, конденсация амина 4-5 с карбоновой кислотой, используя конденсирующий агент, такой как НАТУ).



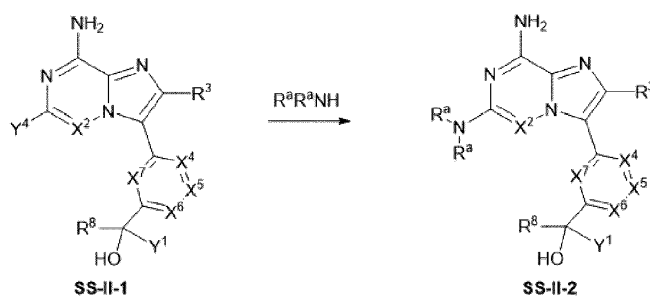
Соединения формулы (I), где R¹ представляет собой гидрокси-замещенный алкил, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXIX. Сложный эфир SS-3 может быть прогидролизован в стандартных условиях для гидролиза (например, LiOH или NaOH в воде с сорастворителем, таким как ТГФ или MeOH) с получением карбоновой кислоты, которая может быть введена в реакцию кросс-сочетания с N,O-диметилгидроксиламин в стандартных условиях образования амидов (например, HATU и N,N-диизопропилэтиламин) с обеспечением амида Вайнреба SS-1. Амид Вайнреба SS-1 может вступать в реакцию с двумя разными нуклеофилами последовательно (например, R¹⁰-M и R¹¹-M представляют собой реагенты Гриньяра или алкиллитиевые реагенты) для получения SS-2. Альтернативно, реакция SS-3 с избытком нуклеофильного реагента (R¹⁰-M) может дать SS-4, где обе группы R (R¹⁰) являются аналогичными. Другой способ получения SS-2, где R¹⁰ и R¹¹ являются разными, проиллюстрирован на схеме XXIX. Сложный эфир SS-3 может быть превращен в альдегид путем восстановления до спирта, используя подходящий восстановитель (например, LiAlH₄) с последующим окислением (например, периодинан Десса-Мартина) в альдегид SS-5. Альдегид SS-5 может быть обработан подходящим нуклеофилом, R¹⁰-M, с получением вторичного спирта, SS-6. Спирт SS-6 может быть окислен в кетон SS-7 (например, периодинан Десса-Мартина), который может быть обработан вторым нуклеофилом, R¹¹-M, с получением SS-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹⁰ и/или R¹¹ независимо представляют собой R^a.

Схема XXIX



Соединения формулы (I), где R^1 является N-связанным гетероциклом, могут быть получены, как проиллюстрировано на схеме XXX. Промежуточное соединение SS-II-1, где Y^4 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген (например, Cl или Br), может вступать в реакцию с амином ($R^aR^b\text{NH}$, где каждый R^a выбирают независимо) в условиях S_NAr (например, нагревание в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3), с получением соединения SS-II-2.

Схема XXX



Реакции для получения соединений, описанных в данном документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу неактивными по отношению к исходным материалам (реагентам), промежуточным соединениям или продуктам при температурах, при которых проводят реакции, (например температурах, которые могут варьироваться от температуры замораживания растворителя до температуры кипения растворителя). Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

Выражения "температура окружающей среды" или "комнатная температура", или "комн. темп.", в контексте данного документа, понятны в данной области техники и относятся, как правило, к температуре, например температуре реакции, которая примерно равна температуре в комнате, в которой проводят реакцию, например температуре 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 защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих за-

щитных групп может быть легко определен специалистом в данной области техники. Химия защитных групп может быть найдена, например, в Т. W. Greene и P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^е изд., Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк (1999).

Ход реакции могут контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, за образованием продукта можно следить с помощью спектроскопии, такой как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимой области), масс-спектрометрия, или с помощью хроматографических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХ-МС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области техники различными способами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и хроматографию с нормальной фазой на силикагеле.

Способы применения.

Описанные в данном документе соединения, соли или стереоизомеры ингибируют активность киназы Р1ЗКγ. Соответственно, соединения, соли или стереоизомеры, описанные в данном документе, могут применяться в способах ингибирования киназы Р1ЗКγ путем приведения в контакт киназы с любым одним или более соединениями, солями или композициями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения или соли могут применяться в способах ингибирования активности Р1ЗКγ у индивидуума/пациента, нуждающегося в ингибировании, путем введения эффективного количества соединения или соли, описанных в данном документе. 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, как описано в данном документе, демонстрируют лучшую эффективность и благоприятные профили безопасности и токсичности в исследованиях на животных.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Р1ЗКγ включает мутацию. Мутация может представлять собой замену одной аминокислоты на другую или делецию одной или более аминокислот. В таких вариантах осуществления изобретения мутация может присутствовать в киназном домене Р1ЗКγ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль дополнительно ингибирует Р1ЗКδ.

Описанные в данном документе соединения или соли могут быть селективными. Под "селективным" подразумевается, что соединение связывается или ингибирует Р1ЗКγ с большей аффинностью или активностью соответственно по сравнению по меньшей мере с одной другой киназой. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному описанию являются селективными ингибиторами Р1ЗКγ по сравнению с Р1ЗКδ, Р1ЗКα и Р1ЗКβ. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному описанию являются селективными ингибиторами Р1ЗКγ по сравнению с Р1ЗКα и Р1ЗКβ. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность может быть по меньшей мере на около 2, 3, 5, 10 или 20 раз выше Р1ЗКδ, как измерено в описанных в данных документах анализах. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность можно проверить при концентрации АТФ 2 мкМ каждого фермента. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность соединений по данному описанию может быть определена с помощью клеточных анализов, связанных с определенной активностью Р1ЗК-киназы.

Другой аспект настоящего описания относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с киназой Р1ЗКγ, у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более соединений по настоящему описанию или его фармацевтической композиции. Заболевание или расстройство, связанное с Р1ЗКγ, может включать в себя любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью Р1ЗКγ, включая уровни сверхэкспрессии и/или аномальной активности.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого), меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак простаты, 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 мягкотканную саркому, ангиосаркому, филлоидную кистосаркому, взрывающую дерматофибросаркому, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гастроинтестинальную

стромальную опухоль (GIST), гемангиоперицитому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, лимфосаркому, злокачественную опухоль периферических нервных оболочек (MPNST), нейрофибросаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или недифференцированную плеоморфную саркому.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (например, острый моноцитарный лейкоз), мелкозернистую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), множественную миелому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ALL), Т-клеточную лимфому кожи, крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, зрелое (периферическое) Т-клеточное новообразование (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или лимфобластную лимфому. В некоторых вариантах осуществления изобретения зрелое (периферическое) Т-клеточное новообразование (PTCL) представляет собой Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный гранулярный лимфолейкоз, агрессивный лейкоз NK-клеток, грибовидный микоз/синдром Сезари, неопластическую крупноклеточную лимфому (Т-клеточный тип), Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых или ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления изобретения анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную ALCL или первичную кожную ALCL.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой лимфому Беркитта, острый миелобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, лейкоз ворсистых клеток, лимфому из клеток мантийной зоны, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, *xenoderoma pigmentosum*, кератоакантому, лимфоплазмоцитарный лимфом, экстранодальную лимфому маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфому крупных В-клеток средостения (тимуса), лимфоматоидный гранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную выпотную лимфому, внутрисосудистую лимфому крупных В-клеток, лейкоз плазматических клеток, экстрамедуллярную плазмоцитому, тлеющую миелому (или бессимптомную миелому), моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS) или диффузную лимфому крупных В-клеток.

MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения) представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток миелоидного происхождения (семейство клеток, происходящих из стволовых клеток костного мозга). MDSC сильно распространяться в патологических ситуациях, таких как хронические инфекции и рак, в результате измененного кроветворения. MDSC отличаются от других типов миелоидных клеток, в которых они обладают сильной иммуносупрессивной активностью, а не иммуностимулирующими свойствами. Подобно другим миелоидным клеткам, MDSC взаимодействуют с другими типами иммунных клеток, включая Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры, чтобы регулировать их функции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения и т.д., описанные в данном документе, можно применять в способах, относящихся к раковой ткани (например, опухолям) с высокой инфильтрацией MDSC, включая солидные опухоли с высоким базальным уровнем макрофага и/или инфильтрации MDSC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой лимфому Беркитта, острый миелобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, лейкоз ворсистых клеток, лимфому из клеток мантийной зоны, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфоплазмоцитарный лимфом, экстранодальную лимфому маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфому крупных В-клеток средостения (тимуса), лимфоматоидный гранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную выпотную лимфому, внутрисосудистую лимфому крупных В-клеток, лейкоз плазматических клеток, экстрамедуллярную плазмоцитому, тлеющую миелому (или бессимптомную миелому), моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS) или диффузную лимфому крупных В-клеток.

В некоторых вариантах осуществления изобретения неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой рецидивирующую NHL, рефрактерную NHL, рецидивирующую фолликулярную NHL, индолентную NHL (iNHL) или агрессивную NHL (aNHL).

В некоторых вариантах осуществления изобретения диффузная крупная В-клеточная лимфома представляет собой активированную В-клеточную (ABC) диффузную крупноклеточную лимфому В-клеток или В-клеточную диффузную крупноклеточную лимфому крупных В-клеток герминативного центра (GCB).

В некоторых вариантах осуществления изобретения лимфома Беркитта представляет собой эндемическую лимфому Беркитта, спорадическую лимфому Беркитта или беркиттоподобную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство 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, диабетическая ретинопатия, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, миастения, синдром Шегрена, остеоартроз, рестеноз или атеросклероз.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию миоцитов сердца, острый коронарный синдром, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, повышение артериального давления, ишемию, ишемию-реперфузию, вазоконстрикцию, анемию (например, гемолитическая анемия, апластическая анемия или чисто эритроцитарная анемия), бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шок, фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, заболевание трансплантат против хозяина, аллогенный или ксеногенный трансплантат, гломерулосклероз, прогрессирующий фиброз почек, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), идиопатический легочный фиброз, аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, волчаночный нефрит, пузырчатку или перепончатую нефропатию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию миоцитов сердца, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), повышение артериального давления, ишемию, ишемию-реперфузию, вазоконстрикцию, анемию (например, гемолитическая анемия, апластическая анемия или чисто эритроцитарная анемия), бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шок, фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, отторжение трансплантата, гломерулосклероз, прогрессирующий почечный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, пузырчатку или мембранную нефропатию.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) представляет собой рецидивирующую ИТП или рефрактерную ИТП.

В некоторых вариантах осуществления изобретения васкулит представляет собой болезнь Бехчета, синдром Когана, гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию (PMR), артериит Такаюсу, болезнь Бюргера (облитерирующий тромбоангиит), васкулит центральной нервной системы, болезнь Кавасаки, узловой полиартериит, синдром Чурга-Штрауса, смешанный криоглобулинемический васкулит (существенный или вызванный вирусом гепатита С (HCV)), пурпуру Геноха-Шенлейна (HSP), гиперчувствительный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера или системный васкулит (AASV), связанный с анти-нейтрофильным цитоплазматическим антителом (ANCA).

Настоящее описание также относится к соединению, описанному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

Настоящее описание дополнительно обеспечивает применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В контексте данного документа термин "приведение в контакт" относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или *in vivo*. Например, "приведение в контакт" РІЗК с соединением по настоящему описанию включает в себя введение соединения по настоящему описанию индивиду или пациенту, например человеку, имеющему РІЗК, а также, например, введение соединения по настоящему описанию в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий РІЗК.

Полагают, что соединения по настоящему описанию, представленные в данном документе (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, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Понятно, что определение подходящих биофармацевтических свойств известно специалисту в данной области техники, например, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

В контексте данного документа термин "индивид" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, котам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно людям.

В контексте данного документа фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик, который ищут в ткани, системе, животном, индивиде или человеку, исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист.

В контексте данного документа, термин "лечащий" или "лечение" относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматологии); и (2) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. обратное развитие патологии и/или симптоматологии), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению пригодны для профилактики или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; например, профилактики или снижения риска развития заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, патологическому состоянию или расстройству, но еще пока не ощущает или не демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания.

Комбинированные терапии.

I. Терапии иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибиторы PI3K γ , предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунной контрольной точки для лечения рака, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления комбинацию с одним или более ингибиторами иммунной контрольной точки, как описано в данном документе, можно использовать для лечения меланомы. Соединения по данному описанию могут применяться в комбинации с одним или более ингибиторами контрольной точки иммунного ответа. Иллюстративные примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают в себя ингибиторы, направленные на молекулы иммунных контрольных точек, такие как CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K 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 молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, ингибирующую контрольную точку, 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, предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR-бета.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибиторы PI3K γ , предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунной контрольной точки, например, OX40, CD27, OX40, GITR и CD137 (также известный как 4-1BB).

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело анти-PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело анти-PD-1 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 моноклональное антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-PD1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковые средства включают терапевтические средства на основе антител, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, например моноклональное антитело анти-PD-1/PD-L1. 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 антитело анти-CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например антитело анти-LAG3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является агонистом OX40, например, агонистом антитела OX40 или слитого белка OX40L. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления изобретения слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

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

Соединения по настоящему описанию могут применяться в комбинации с биспецифичными антителами. В некоторых вариантах осуществления изобретения один из доменов-мишеней биспецифичных антител PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или рецептора TGF β .

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе ингибиторы PI3K γ можно применять в сочетании с одним или более ингибиторами метаболического фермента. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как предусмотрено повсюду, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т.д. можно комбинировать с настоящим соединением в одной или непрерывной лекарственной форме или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

II. Терапии рака.

На рост и выживаемость раковых клеток могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, эффективным является объединение различных ингибиторов ферментов/белков/рецепторов, которые изменяют активность различных мишеней, для лечения таких патологических состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может уменьшать вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в клеточной популяции и/или уменьшать токсичность лечения.

Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с одним или более других ингибиторов ферментов/белков/рецепторов или одной или более терапий для лечения заболеваний, таких как рак. Примеры заболеваний и показаний, которые можно лечить с помощью комбинированной терапии, включают те, которые описаны в данном документе. Примеры раковых заболеваний включают в себя солидные опухоли и гемобластозы, например различные типы рака крови.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические средства, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические агенты, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетные терапии, такие как Vcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF и ингибиторы киназы FAK, такие как, например, описанные в WO 2006/056399. Другие агенты, такие как терапевтические антитела, можно использовать в сочетании с соединениями по настоящему описанию для лечения заболеваний, расстройств или патологических состояний, связанных с PI3K. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Например, соединения, описанные в данном документе, могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака и других заболеваний или расстройств, описанных в данном документе: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфоорилакиназа, 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 можно комбинировать с соединениями по настоящему описанию для лечения рака и других заболеваний и расстройств, описанных в данном документе, включают в себя 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, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор Pim, ингибитор CSF1R, тирозинкиназы TAM-рецептора (Tyro-3, Axl и Mer), ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, бром и ингибиторы экстраконецевых членов семейства (например, ингибиторы доменов брома или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643) и антагонист рецептора аденозина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором PI3Kδ. 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, барицитиниб или руксолитиниб). 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 является селективным по сравнению с JAK2.

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

Один или более из следующих агентов могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему описанию и представлены в качестве неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ага-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиэтиленфосфорамина, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATIN™ (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубицин, идарубин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17α-этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, амилглютетимид, эстрамустин, медроксипрогестерон ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбин, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, FLERCERTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб), ZEVALIN™ (ибритумомаб тиуксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфирин, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, экземестан, ифосфомид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кампат, (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дасатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101.731.

Соединения по данному описанию могут дополнительно применяться в комбинации с другими способами лечения рака, например химиотерапией, лучевой терапией, прицельной терапией опухолей, вспомогательной терапией, иммунотерапией или хирургией. Примеры иммунотерапии включают в себя лечение с использованием цитокинов (например, интерфероны, GM-CSF (ГМКСФ), G-CSF (ГКСФ), IL-2 (ИЛ2)), иммунотерапию с использованием CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, адоптивный перенос Т-клеток, агонисты толл-рецепторов, агонисты STING, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, в том числе талидомид или ингибитор JAK1/2, и тому подобное. Соединения можно вводить в комбинации с одним или более противораковых лекарственных средств, таких как химиотерапевтические препараты. Примеры химиотерапевтических препаратов включают в себя любой из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретинин, аллопуринол, алтретамин, анастразол, трехокись мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, даунорубин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан,

фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефинитиб, гемцитабин, гемтузумаб озогамидин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа-2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенилпропионат, неларабин, нофетумомаб, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пэгаспаргаза, пэгфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, русолитиниб, рукапариб, стрептозоцин, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил мустард, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориноста, нирапариб, велипариб, талазопариб и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), талидомид, ревимид и агенты, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, эпопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Vcr-Abl включают в себя иматиниб мезилат (GLEEVECTM), нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Vcr-Abl включают в себя соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и видов, раскрытых в патенте США № 5521184, WO 04/005281 и заявка США № 60/578491.

Пример подходящих ингибиторов Flt-3 включают в себя мидостаурин, лестауртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, квизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов Flt-3 включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Пример подходящих ингибиторов RAF включает дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов RAF включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Пример подходящих ингибиторов FAK включает в себя VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, и их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов FAK включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано 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 данному описанию могут использоваться в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназы, включая иматиниб, особенно для лечения пациентов, устойчивых к иматинибу или другими ингибиторами киназы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному описанию могут использоваться в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении рака и может улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на химиотерапевтический агент отдельно, без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному описанию могут использоваться в комбинации с химиотерапевтическим средством, предложенным в данном документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать в себя, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают в себя Vcr-Abl, Flt-3, RAF и ингибиторы киназы FAK. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают в себя циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинации ингибитора PI3K по настоящему описанию с дополнительным агентом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному описанию могут применяться в комбинации с ингибитором JAK или PI3K8.

Агенты могут быть комбинированы с настоящим соединением в единичной или непрерывной дозированной форме, или агенты могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с одним или более других ингибиторов или одной или более терапий для лечения инфекций. Примеры инфекций включают в себя вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, где дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут быть объединены с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают в себя пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигенов MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные так, что экспрессируют цитокин GM-CSF.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут применяться в сочетании со схемой вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевые клетки трансфицированы так, что экспрессируют ГМКСФ. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевые вакцины включают белки от вирусов, вовлеченных в рак человека, таких как вирусы папилломы человека (ВПЧ), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпесной саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим 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, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут быть объединены с иммунизацией дендритных клеток для активации мощных противоопухолевых ответов.

Соединения по данному описанию можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацелены на эффекторные клетки к опухолевым клеткам, экспрессирующие рецептор Fe-альфа или Fe-гамма. Соединения по данному описанию можно также комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунологическую ответимость хозяина.

В некоторых других вариантах осуществления комбинации соединений по настоящему описанию с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Соединения по данному описанию можно использовать в сочетании с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопоетической природы.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут применяться в комбинации с вакцинами, стимулировать иммунный ответ на патогены, токсины и собственные антигены. Примеры патогенов, для которых такой терапевтический подход может быть особенно пригодным, включают в себя патогены, для которых на данный момент нет эффективной вакцины, или патогены, для которых традиционно принятые вакцины не являются полностью эффективными. Они включают в себя, но не ограничиваясь ими, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблию, малярию, лейшманию, золотистый стафилококк, синегнойную палочку.

Вирусы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по данному описанию, включают в себя, но не ограничиваясь ими, папилломавирус человека, вирус гриппа, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирус простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барр), флавивирuses, ECHO-вирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюсков, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по данному описанию, включают в себя, но не ограничиваясь ими, хламидию, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протеус, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, сальмонеллу, бациллы, бактерии, вызывающие холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и болезнь Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по данному описанию, включают в себя, но не ограничиваясь ими, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т.д.), род *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*. Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по данному описанию, включают в себя, но не ограничиваясь ими, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, виды *Acanthamoeba*, *Giardia lamblia*, виды *Cryptosporidium*, *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 агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной

литературе. Например, введение многих из химиотерапевтических агентов описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, издание 1996, Medical Economics Company, Монтвейл, Нью-Джерси), описание которого включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было изложено полностью.

Фармацевтические составы и лекарственные формы.

Когда соединения по данному описанию используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальное, эпидермальное, через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает в себя внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутримышечную инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например интракраниальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Данное описание также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному описанию или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (эксципиентов). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пригодна для местного применения. Для приготовления композиций по данному описанию активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, например, около 40 меш.

Соединения по данному описанию можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты соединений по данному описанию можно получать с использованием способов, известных в данной области техники, например см. международную заявку WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по данному описанию могут быть составлены так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), обычно от около 100 до около 500 мг, активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозровок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по данному описанию содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает 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 данному описанию содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает 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 данному описанию содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что это включает 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.

Подобные дозировки могут быть использованы для соединений, описанных здесь, в способах и применениях по данному описанию.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозровок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическим эксципиентом, чтобы получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по данному описанию. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы, представленных выше типов, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному описанию.

Таблетки или драже по данному описанию могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают в себя ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами как шеллак, целлюлозный спирт и ацетилцеллюлоза.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по данному описанию, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или большее количество гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или большим количеством других компонентов, например глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду предпочтительно в сочетании с другими компонентами, например глицерином, гидроксипропилцеллюлозой и тому подобным. В некоторых вариантах осуществления изобретения составы 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 данному описанию. Составы для местного применения могут быть упакованы в подходящие тубики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкцию по лечению выбранного симптома, например псориаза или другого патологического состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как например профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере, частичного, ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Понятно, что использование некоторых из вышеупомянутых эксципиентов, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному описанию может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному описанию в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения по данному описанию могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в диапазоне 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 расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав эксципиента и путь введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости "доза-ответ", полученных *in vitro* или из экспериментальных модельных систем на животных.

Композиции по данному 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 данного описания относится к меченым соединениям по данному описанию (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т.д.), которые были бы полезны не только в методах получения изображения, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для обнаружения и количественного определения белка Р1ЗК в образцах ткани, включая ткань человека, и для установления лигандов Р1ЗК по ингибированию связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему описанию также может быть пригодно при создании дифференцированного ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение). Соответственно, настоящее описание включает в себя анализы Р1ЗК, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Данное описание дополнительно включает в себя изотопно меченые соединения по данному описанию. "Изотопно-" или "радио-меченое" соединение представляет собой соединение по данному описанию, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т.е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему описанию, включают, но не ограничиваются ими, ^2H (также записан как D для дейтерия), ^3H (также записан как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}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 быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы формулы (I) могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, такой как $-\text{CD}_3$, замещенной $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильные группы описанных формул (например, формулы (I), (II) и т.д.) могут быть perdeйтерированы.

Один или более атомов соединения, предложенного в данном документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов в соответствии или не в соответствии с природным распространением. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения содержат по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в представленном в данном документе соединении

могут быть заменены или замещены дейтерием (например, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например $-CD_3$, полученной при замещении $-CH_3$). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение содержит два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение содержит 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 быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода любых алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, фенильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных или гетероарильных заместителей, или $-C_{1-6}$ алкиловых-, алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых связывающих групп, как описано в данном документе, каждый необязательно, заменен атомом дейтерия.

Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (Нью-Йорк, Нью-Йорк, Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey и Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий может обеспечивать определенное терапевтическое преимущество в результате более высокой метаболической устойчивости, например, увеличенного периода полувыведения *in vivo* или снижения необходимых доз, и, следовательно, в некоторых ситуациях может быть предпочтительной, (см., например, A. Kerekes et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или более сайтах метаболизма может дать одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который будет включен в данные радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения данного радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* маркировки РІЗК и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие 3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

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

Настоящее описание может дополнительно включать синтетические способы введения радиоизотопов в соединения по данному описанию. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и средний специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений по данному описанию.

Меченое соединение по данному описанию может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, для нового синтезированного или обнаруженного соединения (т.е. исследуемого соединения), которое мечено, можно оценить его способность связываться РІЗК, наблюдая за изменением его концентрации при контакте с РІЗК, по отклику от метки. Например, для исследуемого соединения (меченого) можно оценить его способность уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывает РІЗК (т.е. стандартное соединение). Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с РІЗК непосредственно коррелирует с его связывающей способностью. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкурентное связывание между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы.

Настоящее описание также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики связанных с РІЗК заболеваний или нарушений, таких как рак, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по данному описанию. Такие наборы могут дополнительно содержать, если это желательно, один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие примеры представлены с иллюстративными целями и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо способом. Специалисты в данной области техники легко найдут множество некритичных параметров, которые можно изменить или модифицировать, чтобы получить точно такие же результаты. Уста-

новлено, что соединения примеров являются ингибиторами P13K γ по меньшей мере в соответствии с одним из описанных в данном документе анализов.

Примеры

Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Основное оборудование, протоколы и управляющее программное обеспечение для эксплуатации этих систем 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)). Выделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для анализа чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серия, ЖХ/МСД, колонка: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 2,1×50 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В в течение 3 мин при скорости потока 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративном масштабе с помощью обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с МС-детектором или флэш-хроматографией (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колоночной препаративной обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

условия очистки при pH 2: колонка Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм или Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм, элюируя подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, как описано в литературе, (см., например, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

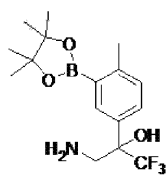
условия очистки при pH 6,5: колонка Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм, элюируя подвижной фазой А: 100 мМ ацетата аммония (NH₄OAc) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, как описано в литературе, (см. например "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

условия очистки при pH 10: Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм колонка, элюируя подвижной фазой А: 0,1% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, как описано в литературе (см., например, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

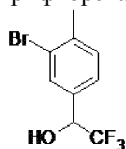
Стереохимическое обоснование.

Асимметричное дигидроксилирование олефинов по Шарплессу было тщательно изучено, и его основа как модель для энантиоселективности хорошо известна (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 AD-mix- α (содержащее (DHQ)₂-PHAL) в дигидроксилировании проп-1-ен-2-илбензола обеспечивает (S)-2-фенилпропан-1,2-диол. Применение AD-mix- β (содержащее (DHQD)₂-PHAL) в дигидроксилировании проп-1-ен-2-илбензола обеспечивает (R)-2-фенилпропан-1,2-диол (Sharpless и Kolb, supra). Moreno-Dorado et al. распространил данный способ на случай трифторметила (например, (3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензол обеспечивает (S)-3,3,3-трифтор-2-фенилпропан-1,2-диол при обработке AD-mix- α и обеспечивает (R)-3,3,3-трифтор-2-фенилпропан-1,2-диол при обработке AD-mix- β) и стереохимический выход был подтвержден путем последующего превращения в хорошо известные соединения, специфические вращения которых были найдены в соответствии с литературными значениями (Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14, 503-510). Не желая быть связанными какой-либо теорией, в дигидроксилировании, выполненном на виниловых аренах в примерах, мы ожидаем получить (S)-конфигурацию с AD-mix- α и (R)-конфигурацию с AD-mix- β .

Промежуточное соединение 1. 3-амино-1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол

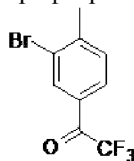


Стадия 1. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол



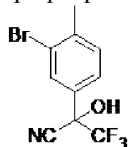
Раствор 3-бром-4-метилбензальдегида (6,51 г, 32,7 ммоль) [Combi-Blocks, HC-3454] в сухом тетрагидрофуране (65,4 мл) охлаждали до 0°C с последующим прибавлением триметил(трифторметил)силана (6,28 мл, 42,5 ммоль). Желтую смесь обрабатывали 1,0 М фторидом тетра-н-бутиламмония в тетрагидрофуране (0,654 мл, 0,654 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение нескольких минут при 0°C. Ледяную баню удаляли, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охладили обратно до 0°C и обрабатывали водой (6,48 мл, 360 ммоль) и 1,0 М фторида тетра-н-бутиламмония в тетрагидрофуране (6,54 мл, 6,54 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Желтую реакционную смесь разбавили насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричнево-красной маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ) в смеси гексанов (от 0% до 50%) дала желаемый продукт (8,42 г, 95,7%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для C₉H₇BrF₃ (M-OH)⁺: m/z=251,0, 253,0; найдено: 250,9, 252,8.

Стадия 2. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-он



Смесь 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (8,41 г, 31,3 ммоль) в дихлорметане (125 мл) при 0°C обрабатывали периодианом Десса-Мартина (19,9 г, 46,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (комн. темп.) в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали (ротормым испарением с водяной баней, установленной на 30°C) до маслянистого твердого вещества, которое разбавили диэтиловым эфиром (200 мл), что привело к осаждению большего количества твердых веществ. Данную смесь фильтровали через Celite®, и Celite® ополаскивали дополнительным количеством диэтилового эфира (200 мл). Фильтровали промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3×200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением маслянистого твердого вещества. Маслянистое твердое вещество разделили между диэтиловым эфиром (150 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (7,93 г, 95,0%) в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для C₉H₇BrF₃O (M+H)⁺: m/z=267,0, 269,0; найдено 267,1, 268,9.

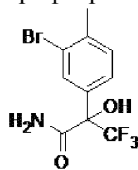
Стадия 3. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаннитрил



Раствор 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (7,92 г, 29,7 ммоль) в дихлорметане (29,7 мл) обрабатывали триметилсилилцианидом (8,70 мл, 65,2 ммоль), цианидом калия (0,29 г, 4,45 ммоль) и 18-краун-6 (0,29 г, 1,10 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакция может быть охлаждена на ледяной бане из-за экзотермы после добавления 18-краун-6. Реакционную смесь концентрировали (ротормым испарением с водяной баней, установленной на 28°C) с получением твердого вещества ржавого цвета. Твердое вещество растворили в ТГФ (29,6 мл), охладили до 0°C, обрабатывали 1,8 М HCl (10,9 мл, 19,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (комн. темп.) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавили водой (75 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×75 мл). Объединенные

органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Повторная концентрация из смеси гексанов дала желаемый продукт (8,70 г, 99,8%) в виде оранжевой маслянистой жидкости, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $C_9H_7BrF_3O$ ($M-CN$)⁺: $m/z=267,0, 269,0$; найдено: 266,9, 269,0.

Стадия 4. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид

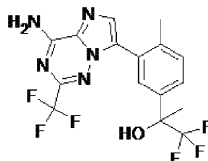


Раствор 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаннитрила (8,70 г, 29,6 ммоль) в диоксане (59,2 мл) при 0°C обрабатывали концентрированной HCl (9,00 мл, 108 ммоль), которую предварительно охладили на ледяной бане. При перемешивании при 0°C, в реакцию смесь барботировали газообразный HCl в течение 45 мин. Охлаждающую баню удаляли, и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 61 ч. В реакцию смесь барботировали азот в течение 10 мин для удаления некоторого количества HCl, охлаждали до 0°C и разбавили насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), водой (50 мл) и этилацетатом (200 мл). Органический слой отделяли, и водный слой разбавили водой (100 мл) для растворения оставшихся твердых веществ. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (от 0% до 60%), дала желаемый продукт в виде желтого маслянистого твердого вещества. Рацемическую смесь разделили препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 95% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 18 мл/мин, загружая около 100 мг в 2 мл этанола) с получением желаемого второго элюируемого энантиомера (4,50 г, 48,8%) в виде густого желтой маслянистой жидкости. Первый энантиомер, который элюировали, имел время удерживания, равное 4,0 мин. Второй энантиомер, который элюировали, имел время удерживания, равное 5,3 мин. Второй элюируемый энантиомер: ЖХ-МС для $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=312,0, 314,0$; найдено: 312,0, 314,0.

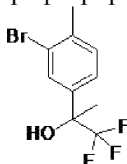
Стадия 5. 3-Амино-1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол.

Раствор 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (рацемическая смесь, 350 мг, 1,17 ммоль) в диоксане (6 мл) обрабатывали бис-(пинаколато)дихлором (350 мг, 1,37 ммоль) и ацетатом калия (370 мг, 3,78 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали хлоридом бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,048 г, 0,069 ммоль), дегазировали в течение 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (5 мл), фильтровали через CELITE® и ополаскивали дополнительной порцией этилацетата (10 мл). Фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневой пены. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (от 30% до 100%), дала желаемый продукт (300 мг, 0,87 ммоль, 63%) в виде густой желтой пены. ЖХ-МС для $C_{16}H_{24}BF_3NO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=346,2$; найдено: 346,2.

Пример 1. 2-(3-(4-Амино-2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



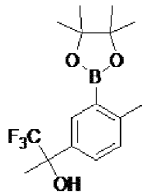
Стадия 1. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Раствор 1-(3-бром-4-метилфенил)этан-1-она (1,20 г, 5,63 ммоль) [Aldrich, 579734] в тетрагидрофуране (22,5 мл) при 0°C обрабатывали триметил(трифторметил)силаном (1,00 мл, 6,76 ммоль) [Aldrich, 488712] и перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали 1,0 М фторидом тетра-н-бутиламмония в тетрагидрофуране (0,282 мл, 0,282 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали дополнительной порцией 1,0 М фторидом тетра-н-бутиламмония в тетрагидрофуране (6,76 мл, 6,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (100 мл)

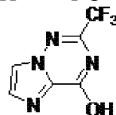
и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×75 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (0% - 30%), дала желаемый продукт (1,54 г, 96,7%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для C₁₀H₉BrF₃ (M-OH)⁺: m/z=265,0, 267,0; найдено 264,9, 267,0.

Стадия 2. 1,1,1-Трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол



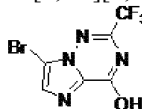
Смесь 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (0,252 г, 0,890 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,294 г, 1,16 ммоль) и ацетата калия (0,288 г, 2,94 ммоль) в тетрагидрофуране (4,95 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали хлоридом трифенилфосфинпалладия (0,025 г, 0,036 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и нагревали при 135°C при облучении микроволновым излучением в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и фильтровали через картридж 0,5 микрон, который ополоснули этилацетатом. Фильтрат промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя эфир в смеси гексанов (0% - 50%) дала желаемый продукт (272 мг, 92,5%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ-МС для C₁₆H₂₃BF₃O₃ (M+H)⁺: m/z=331,2; найдено 331,2.

Стадия 3. 2-(Трифторметил)имидазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ол



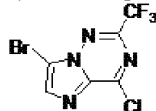
Этил-1-амино-1H-имидазол-2-карбоксилат (3,22 г, 20,8 ммоль) (пример 2, стадия 1) и трифторацетамидин (9,36 мл, 125 ммоль, Oakwood) в EtOH (86 мл) перемешивали в масляной бане при температуре 95°C в течение 96 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, и белый твердый продукт выделили фильтрованием (1,42 г, 34%). ЖХ-МС для C₆H₄F₃N₄O (M+H)⁺: рассчитано m/z=205,0; найдено 205,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (с, 1H), 7,49 (с, 1H).

Стадия 4. 7-Бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ол



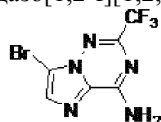
Раствор 2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ола (1,46 г, 7,19 ммоль) в ДМФА (25 мл) обрабатывали N-бромсукцинимидом (NBS, 1,41 г, 7,91 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл), подкислили до pH 2, используя 1 N HCl, и дважды экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×100 мл) насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества (1,92 г, 95%). ЖХ-МС для C₆H₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: рассчитано m/z=282,9, 284,9; найдено 283,0, 285,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,67 (с, 1H).

Стадия 5. 7-Бром-4-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-f][1,2,4]триазин



7-Бром-2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ол (1,92 г, 6,80 ммоль) нагревали при 110°C в POCl₃ (20,0 мл, 215 ммоль) в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры, POCl₃ удаляли в вакууме. Остаток вылили в смесь ледяной воды. Водную смесь подщелочили прибавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (водн.), и смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (2,0 г, 98%). ЖХ-МС для C₆H₂BrClF₃N₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=300,9, 302,9; найдено 301,0, 303,0.

Стадия 6. 7-Бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин

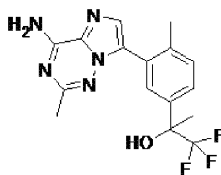


Суспензию 7-бром-4-хлор-2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (2,0 г, 6,6 ммоль) в гидроксиде аммония (23 мл, 330 ммоль, 14,8 М NH₄OH) нагревали до 80°C на масляной бане в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры, прибавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества с металлическим оттенком (1,7 г, 92%). ЖХ-МС для C₆H₄BrF₃N₅ (M+H)⁺: рассчитано m/z=282,0, 284,0; найдено 282,0, 284,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (с, 1H), 6,75 (уш. с, 1H), 6,46 (уш. с, 1H).

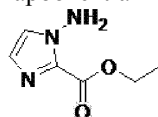
Стадия 7. 2-(3-(4-Амино-2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

Смесь 7-бром-2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0,014 г, 0,050 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (пример 1, стадия 2; 0,020 г, 0,060 ммоль) в тетрагидрофуране (0,735 мл) обрабатывали 1,0 М карбоната калия в воде (0,125 мл, 0,125 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали аддуктом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (6,12 мг, 7,50 мкмоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и перемешивали при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и фильтровали через картридж 0,5 микрометров, который ополаскивали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge® C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода 0,1% гидроксид аммония, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (3,90 мг, 19,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,68 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₆H₁₄F₆N₅O (M+H)⁺: m/z=406,1; найдено: 406,1.

Пример 2. 2-(3-(4-Амино-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

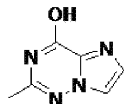


Стадия 1. Этил-1-амино-1H-имидазол-2-карбоксилат



Раствор этил-1H-имидазол-2-карбоксилата (10,0 г, 71,4 ммоль) [Combi-Blocks, SS-7811] в N,N-диметилформамиде (357 мл) по каплям обрабатывали трет-бутоксидом калия (74,9 мл, 74,9 ммоль, 1,0 М в тетрагидрофуране) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем по каплям обрабатывали раствором O-(4-нитробензоил)гидроксиламиноом (13,7 г, 74,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (120 мл) через капельную воронку и перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали ацетонитрилом. Фильтрат выпарили с получением неочищенного продукта в виде слегка маслянистого красного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-Метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ол



Раствор этил-1-амино-1H-имидазол-2-карбоксилата (11,1 г, 71,4 ммоль) в ацетонитриле (179 мл) в 3-х горлой круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником, охлаждали до 0°C и барботировали газообразный HCl в течение 10 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, чтобы получить неочищенный промежуточный амидин, который использовали немедленно, без дальнейшей очистки. Раствор неочищенный промежуточный амидин в диоксане (179 мл) осторожно обрабатывали 1,0 М гидрокарбоната натрия в воде (71,4 мл, 71,4 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и полученное твердое вещество разбавили ацетонитрилом и фильтровали с получением желаемого продукта (15,1 г) в виде белого твердого вещества с металличе-

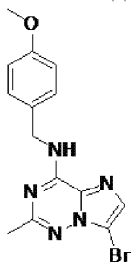
ским оттенком, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $C_6H_7N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=151,1$; найдено 151,0.

Стадия 3. 7-Бром-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ол



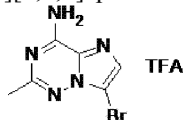
Суспензию 2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ола (10,7 г, 71,4 ммоль) в ДМФА (238 мл) обрабатывали N-бромсукцинимидом (15,3 г, 86,0 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавили ДХМ, фильтровали промывали дополнительной порцией ДХМ и сушили с получением желаемого продукта (14,7 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $C_6H_6BrN_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=229,0$, 231,0; найдено 229,0, 230,9.

Стадия 4. 7-Бром-N-(4-метоксибензил)-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



Гетерогенную смесь 7-бром-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ола (9,30 г, 40,6 ммоль) и гексафторфосфата (бензотриазол-1-илокси)-трис-(диметиламино)фосфония (31,1 г, 70,2 ммоль) в DCE (203 мл) обрабатывали 4-метоксибензиламином (23,1 мл, 177 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU, 4,41 мл, 29,2 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 20,5 ч. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (6,84 мл, 39,3 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 67 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного оранжевой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (0% - 30%) дала желаемый продукт (4,80 г, 33,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС для $C_{14}H_{15}BrN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=348,0$, 350,0; найдено 348,0, 350,0.

Стадия 5. 7-Бром-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин 2,2,2-трифторацетат

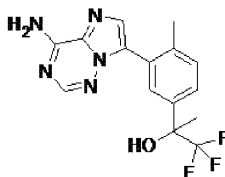


Раствор 7-бром-N-(4-метоксибензил)-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (8,52 г, 24,5 ммоль) в ТФУ (12,4 мл, 161 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали дополнительной порцией ТФУ (12,4 мл, 161 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, а затем разбавили толуолом и повторно концентрировали (3×) с получением 13,7 г неочищенного зеленого твердого вещества. Неочищенный материал разбавили этилацетатом (82 мл) и перемешивали при 80°C в течение 45 мин. Данный материал полностью не растворился. Смесь охлаждали до 20°C, разбавили смесью гексанов (82 мл) в течение 5 мин и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества фильтровали и промывали смесью гексанов с получением желаемого продукта (8,43 г, >99%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХ-МС для $C_6H_7BrN_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=228,0$, 230,0; найдено 228,0, 230,0.

Стадия 6. 2-(3-(4-Амино-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 7, используя 7-бром-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин 2,2,2-трифторацетат в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,11 (уш. с, 1H), 8,05 (уш. с, 1H), 7,68-7,47 (м, 3H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,69 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{16}H_{17}F_3N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=352,1$; найдено: 352,1.

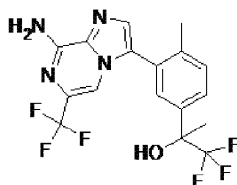
Пример 3. 2-(3-(4-Аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



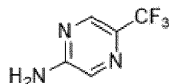
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, используя 7-бромимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин [Synthonix, A8092] в качестве исходного материала на стадии 7.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 (уш. с, 1H), 8,18 (уш. с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,68 (с, 3H). ЖХ-МС для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=338,1$; найдено: 338,1.

Пример 4. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (смесь изомеров)

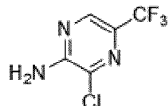


Стадия 1. 5-(Трифторметил)пирозин-2-амин



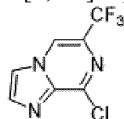
2-Хлор-5-(трифторметил)пирозин (5,0 г, 27 ммоль) (Oakwood Products, 075803) перемешивали в концентрированном гидроксиде аммония (190 мл, 2,7 моль) и нагревали до 80°C в течение 3,5 ч в герметично закрытом сосуде высокого давления. После охлаждения до комнатной температуры (комн. темп.), водную смесь экстрагировали ДХМ (4×). Экстракты объединили, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,0 г, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 5,01 (уш. с, 2H). ЖХ-МС для $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=164,0$; найдено 164,1.

Стадия 2. 3-Хлор-5-(трифторметил)пирозин-2-амин



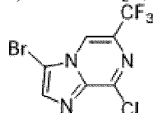
5-(Трифторметил)пирозин-2-амин (4,56 г, 28,0 ммоль) перемешивали в N-метил-2-пирролидоне (NMP, 135 мл, 1400 ммоль), и прибавляли N-хлорсукцинимид (3,73 г, 28,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. Реакционную смесь вылили в насыщ. тиосульфат натрия (100 мл) и разбавили водой (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4×200 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка на колонке с силикагелем (0-35% EtOAc/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (2,32 г, 42,0%). ЖХ-МС для $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=198,0$; найдено 198,0.

Стадия 3. 8-Хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин



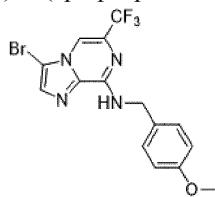
К раствору 3-хлор-5-(трифторметил)пирозин-2-амина (2,32 г, 11,7 ммоль) в EtOH (84 мл) медленно прибавляли хлорацетальдегид (37,3 мл, 294 ммоль, 50% в H_2O). Реакционную смесь разделили на 7 порций в 20-мл микроволновых сосудах, и каждый нагревали при 150°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Реакционные смеси объединили и концентрировали, остаток разбавили ДХМ, и прибавляли триэтиламин для приведения к $\text{pH} \geq 7$. Очистка хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение в виде коричневой маслянистой жидкости (1,93 г, 74,2%). ЖХ-МС для $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=222,0$; найдено 221,9.

Стадия 4. 3-Бром-8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин



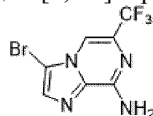
К раствору 8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозина (0,37 г, 1,7 ммоль) в ДМФА (11 мл) прибавляли N-бромсукцинимид (0,30 г, 1,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и вылили в насыщ. 40% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл). Водную смесь затем экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (75 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (10-40% EtOAc/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,41 г, 82%). ЖХ-МС для $\text{C}_7\text{H}_3\text{BrClF}_3\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=299,9$, 301,9; найдено 299,9, 301,8.

Стадия 5. 3-Бром-N-(4-метоксибензил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-8-амин



Смесь 3-бром-8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазина (0,35 г, 1,2 ммоль), N,N-диизо-пропилэтиламина (0,40 мл, 2,3 ммоль) и 4-метоксибензиламина (0,17 мл, 1,3 ммоль) в iPrOH (5,0 мл) нагревали при 110°C в течение 15 мин при облучении микроволновым излучением. Полученную белую суспензию фильтровали и промывали водой (3×). Полученное белое твердое вещество сушили в вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,53 г, >99%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,59 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -66,99. ЖХ-МС для C₁₅H₁₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: рассчитано m/z=401,0, 403,0; найдено 401,0, 403,0.

Стадия 6. 3-Бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-8-амин

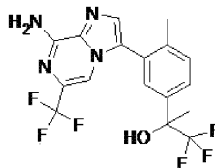


Раствор 3-бром-N-(4-метоксибензил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-8-амина (0,53 г, 1,2 ммоль) в ТФУ (2,9 мл) нагревали при 55°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, а затем разбавили водой (3,0 мл). В реакционном сосуде на бане с температурой 0°C водную смесь подщелачивали 1,0 М NaOH (7,5 мл). Баню удаляли, и водную смесь перемешивали в течение 5 мин. Полученный белый осадок собирали фильтрованием, промывали водой (2×10 мл) и сушили с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (0,440 г). Очистка хроматографией на силикагеле (5-40% EtOAc/ДХМ) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,25 г, 77%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,98 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,73 (уш. с, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -66,77. ЖХ-МС для C₇H₅BrF₃N₄O (M+H)⁺: рассчитано m/z=281,0, 283,0; найдено 280,9, 282,9.

Стадия 7. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, используя 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-8-амин в качестве исходного материала на стадии 7. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (с, 1H), 7,69-7,58 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,70 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₇H₁₅F₆N₄O (M+H)⁺: m/z=405,1; найдено: 405,1.

Примеры 5-6. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (энантимеры 1-2)

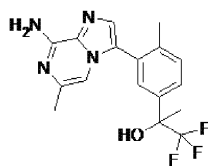


Рацемическую смесь примера 4, (2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол), разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 10% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 18 мл/мин, загружая ~ 9 мг в 900 мкл этанола). Первый пик, который элюировали (пример 5), имел время удерживания, равное 18,2 мин. Второй пик, который элюировали (пример 6), имел время удерживания, равное 23,0 мин.

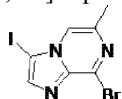
Пример 5 (энантиомер 1): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (с, 1H), 7,69-7,58 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,70 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₇H₁₅F₆N₄O (M+H)⁺: m/z=405,1; найдено: 405,1.

Пример 6 (энантиомер 2): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (с, 1H), 7,70-7,58 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,70 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₇H₁₅F₆N₄O (M+H)⁺: m/z=405,1; найдено: 405,1.

Пример 7. 2-(3-(8-Амино-6-метилимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

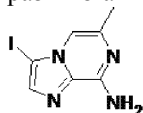


Стадия 1. 8-Бром-3-иод-6-метилимидазо[1,2-а]пирозин



Раствор 8-бром-6-метилимидазо[1,2-а]пирозина (0,881 г, 4,15 ммоль) [Frontier, В12886] в ДМФА (27,7 мл) обрабатывали N-иодсукцинимидом (1,03 г, 4,57 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и вылили в насыщ. 50% Na₂S₂O₃ (50 мл). Водную смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), а затем смесью 1:1 насыщенного водного раствора хлорида натрия и насыщ. Na₂S₂O₃ (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (1,30 г, 93%) в виде коричневого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для C₇H₆BrIN₃ (M+H)⁺: рассчитано m/z=337,9, 339,9; найдено 337,9, 339,9.

Стадия 2. 3-Иод-6-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-амин

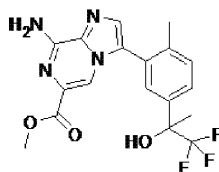


Суспензию 8-бром-3-иод-6-метилимидазо[1,2-а]пирозина (107 мг, 0,317 ммоль) в 14,5 М гидроксида аммония в воде (40 ммоль) (конц. NH₄OH) нагревали при 150°C в течение 15 мин при облучении микроволновым излучением. После охлаждения до 0°C, реакционную смесь разбавили холодной водой и фильтровали. Собранное твердое вещество затем промывали холодной водой с получением желаемого продукта (65,1 мг, 75%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,58 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 2,23 (с, 3H). ЖХ-МС для C₇H₈IN₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=275,0; найдено 275,0.

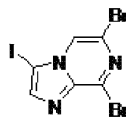
Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-метилимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, используя 3-иод-6-метилимидазо[1,2-а]пирозин-8-амин в качестве исходного материала на стадии 7. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,63 (уш. с, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,70 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₇H₁₈F₃N₄O (M+H)⁺: m/z=351,1; найдено: 351,2.

Пример 8. Метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксилат

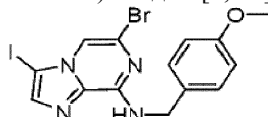


Стадия 1. 6,8-Дибром-3-иодимидазо[1,2-а]пирозин



К раствору 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пирозина (0,50 г, 1,8 ммоль) [Combi-Blocks, OR-7964] в ДМФА (12 мл) прибавляли N-иодсукцинимид (0,45 г, 2,0 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 60°C в течение 15,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество перенесли в дихлорметан (ДХМ). Органический слой последовательно промывали водой и насыщ. Na₂S₂O₃ (водн.). Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,64 г, 88%). ЖХ-МС для C₆H₃Br₂IN₃ (M+H)⁺: рассчитано m/z=401,8, 403,8, 405,8; найдено 401,8, 403,7, 405,6.

Стадия 2. 6-Бром-3-иод-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин



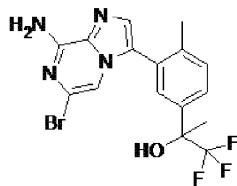
Раствор 6,8-дибром-3-иодимидазо[1,2-а]пиразина (1,67 г, 3,57 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (1,24 мл, 7,13 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (0,512 мл, 3,92 ммоль) в iPrOH (11,9 мл) нагревали при облучении микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, затвердевшую реакцию смесь разбавили изопропанолом (75 мл) и водой (19 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением желаемого продукта (1,41 г, 86,1%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для C₁₄H₁₃BrIN₄O (M+H)⁺: рассчитано m/z=458,9, 460,9; найдено 459,0, 461,0.

Стадия 3. 6-Бром-3-иодимидазо[1,2-а]пиразин-8-амин трифторацетат



Раствор 6-бром-3-иод-N-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин (2,72 г, 5,92 ммоль) в трифторуксусной кислоте (ТФУ, 14,8 мл) перемешивали при 55°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно концентрировали после разбавления ацетонитрилом (2×). Твердое вещество разбавили этилацетатом (12 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Суспензию по каплям разбавили смесью гексанов (12 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением желаемого продукта (2,03 г, 75,7%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для C₆H₅BrIN₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=338,9, 340,9; найдено 338,8, 340,8

Стадия 4. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

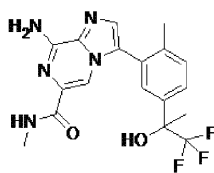


Смесь трифторацетата 6-бром-3-иодимидазо[1,2-а]пиразин-8-амин (0,855 г, 1,89 ммоль), 1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (пример 1, стадия 2; 0,623 г, 1,89 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,131 г, 0,113 ммоль) в этаноле (12,6 мл) обрабатывали 2,0 М карбоната натрия в воде (1,89 мл, 3,77 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин и нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь частично концентрировали для удаления этанола и разбавили этилацетатом и водой. Твердые вещества удаляли фильтрованием, и водный слой фильтрата отделяли и концентрировали с этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 2%) дала желаемый продукт (610 мг, 77,8%) в виде белой пены. ЖХ-МС для C₁₆H₁₅BrF₃N₄O (M+H)⁺: m/z=415,0, 417,0; найдено: 415,0, 417,0.

Стадия 5. Метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат

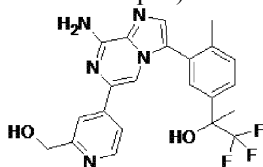
Раствор 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (пример 8, стадия 4; 0,250 г, 0,602 ммоль) в метаноле (16,1 мл) обрабатывали триэтиламино (0,336 мл, 2,41 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали Pd(dppf)₂CH₂Cl₂ (0,049 г, 0,060 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин, насытили СО барботируя газ через реакцию поверхность в течение 3 мин и нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и полученное красное масло разбавили этилацетатом, водой и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением коричневой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 4%), дала желаемый продукт (158 мг, 66,5%) в виде маслянистого твердого вещества янтарного цвета. ЖХ-МС для C₁₈H₁₈F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=395,1; найдено: 395,1.

Пример 9. 8-Амино-N-метил-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид



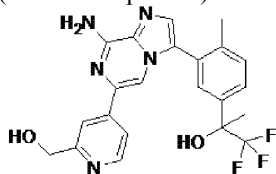
Раствор метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилата (пример 8, 0,010 г, 0,025 ммоль) в тетрагидрофуране (0,423 мл) в герметично закрываемой колбе обрабатывали метанмином (0,127 мл, 0,254 ммоль) (2,0 М в ТГФ) с последующей обработкой триметилалюминием (0,063 мл, 0,127 ммоль) (2М в толуоле) и нагревали при 80°C в течение ночи в герметично закрытой колбе. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили метанолом и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин до пропускания через 0,45 мкм фильтр. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge® C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода 0,1% гидроксид аммония, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (2,20 мг, 22,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 3H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 2,78 (д, J=4,9 Гц, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,70 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₈H₁₉F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=394,1; найдено: 394,1.

Пример 10. 2-(3-(8-Амино-6-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (смесь изомеров)



Раствор (2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (10,6 мг, 0,069 ммоль) [Combi-Blocks, FA-5835] и 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (пример 8, стадия 4; 0,020 г, 0,035 ммоль) в тетрагидрофуране (0,694 мл) в герметично закрываемой колбе перемешивали в течение 5 мин, обрабатывали 1,0 М карбоната калия в воде (0,104 мл, 0,104 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали аддуктом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (5,66 мг, 6,94 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и нагревали при 80°C в течение 15 ч в герметично закрытой колбе. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и фильтровали через картридж 0,5 микрометров, который ополаскивали этилацетатом. Фильтрат концентрировали очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge® C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода 0,1% гидроксид аммония, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (2,70 мг, 17,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72-7,56 (м, 4H), 7,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,39 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,72 (с, 3H). ЖХ-МС для C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=444,2; найдено: 444,1.

Примеры 11-12. 2-(3-(8-Амино-6-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (энантиомеры 1-2)

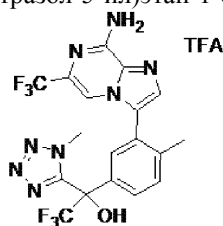


Рацемическую смесь примера 10, 2-(3-(8-амино-6-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 20% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 18 мл/мин, загружая ~ 3,6 мг в 900 мкл этанола). Первый пик, который элюировали (пример 11), имел время удерживания, равное 7,8 мин. Второй пик, который элюировали (пример 12), имел время удерживания, равное 12,6 мин.

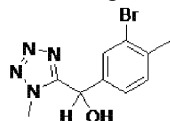
Пример 11 (энантиомер 1): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72-7,57 (м, 4H), 7,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,39 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,72 (с, 3H). ЖХ-МС для C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=444,2; найдено: 444,1.

Пример 12 (энантиомер 2): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73-7,57 (м, 4H), 7,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,39 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,72 (с, 3H). ЖХ-МС для C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=444,2; найдено: 444,1.

Пример 13. Трифторацетат 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)этан-1-ола

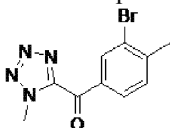


Стадия 1. (3-Бром-4-метилфенил)(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метанол



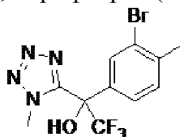
Раствор 1-метил-1Н-тетразола (0,110 г, 1,31 ммоль) [TCI, M2451] в тетрагидрофуране (3,0 мл) при -78°C по каплям обрабатывали 1,6 М н-бутиллития в смеси гексанов (0,785 мл, 1,26 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь по каплям обрабатывали раствором 3-бром-4-метилбензальдегида (0,20 г, 1,01 ммоль) [Combi-Blocks, HC-3454] в тетрагидрофуране (1,0 мл) и перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 5%), дала желаемый продукт (137 мг, 48,2%) в виде маслянистого твердого вещества янтарного цвета. ЖХ-МС для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=283,0, 285,0$; найдено 283,0, 285,0.

Стадия 2. (3-Бром-4-метилфенил)(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метанон



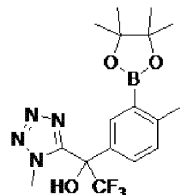
Раствор (3-бром-4-метилфенил)(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метанола (0,117 г, 0,413 ммоль) в дихлорметане (1,65 мл) при 0°C обрабатывали периодинамом Десса-Мартина (0,263 г, 0,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, этилацетатом и водой. Смесь фильтровали для удаления твердых веществ. Водный слой фильтрата отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным гидрокарбонатом натрия (2×) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (113 мг, 97,4%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=281,0, 283,0$; найдено 280,9, 282,9.

Стадия 3. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)этан-1-ол



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 1, используя (3-бром-4-метилфенил)(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метанон в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=351,0, 353,0$; найдено: 350,9, 352,9.

Стадия 4. 2,2,2-Трифтор-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-ол

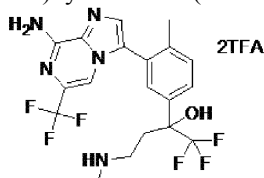


Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 2, используя 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)этан-1-ол в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=399,2$; найдено: 399,1.

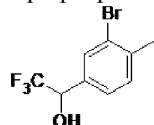
Стадия 5. 1-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)этан-1-ол, ТФУ

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 7, используя 2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-ол и 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин (пример 4, стадия 6) в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,64 (уш. с, 2H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,42-7,31 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). ЖХ-МС для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=473,1$; найдено: 473,1.

Пример 14. бис-(2,2,2-Трифторацетат)2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-(метиламино)бутан-2-ола (смесь изомеров)

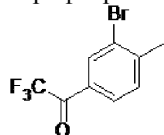


Стадия 1. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол



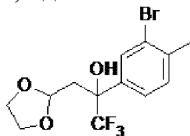
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 1, используя 3-бром-4-метилбензальдегид [Aldrich, 750573] в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_3$ ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$: $m/z=251,0$, 253,0; найдено 250,9, 252,9.

Стадия 2. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-он



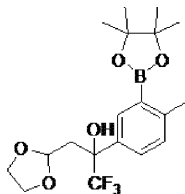
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 13, стадии 2, используя 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=267,0$, 269,0; найдено 266,9, 268,9.

Стадия 3. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



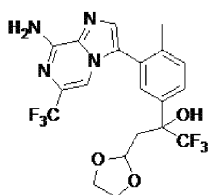
Раствор 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (0,520 г, 1,95 ммоль) в тетрагидрофуране (1,95 мл) в высушенной в печи колбе по каплям обрабатывали (1,3-диоксолан-2-илметил)магний-бромидом (0,5 М в ТГФ) (9,74 мл, 4,87 ммоль) [Aldrich, 472611] и перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и этилацетатом (50 мл). Небольшое количество воды прибавляли, чтобы растворить все твердые вещества. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (0% - 40%) дала желаемый продукт (0,528 г, 76,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$: $m/z=372,0$, 374,0; найдено: 372,1, 374,1.

Стадия 4. 3-(1,3-Диоксолан-2-ил)-1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол



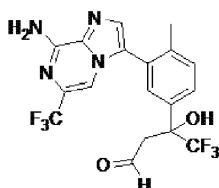
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 2, используя 2-(3-бром-4-метилфенил)-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BF}_3\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$: $m/z=420,2$; найдено: 420,2.

Стадия 5. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 7, используя 3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол и 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (пример 4, стадия 6) в качестве исходных материалов. ЖХ-МС для $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=477,1$; найдено: 477,1.

Стадия 6. 3-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутаналь

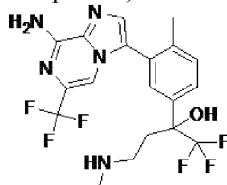


Раствор 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (0,207 г, 0,435 ммоль) в тетрагидрофуране (2,90 мл) по каплям обрабатывали 6,0 М хлористым водородом в воде (1,45 мл, 8,69 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь по каплям прибавляли к охлажденному на льду раствору гидрокарбоната натрия (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (207 мг, количественный) в виде белой пены, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=433,1$; найдено: 433,1.

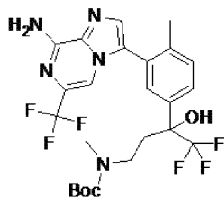
Стадия 7. бис-(2,2,2-Трифторацетат)2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-(метиламино)бутан-2-ол.

Раствор 3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутаналь (22,5 мг, 0,052 ммоль) в метаноле (1,04 мл) обрабатывали метиламином (2 М в ТГФ) (0,156 мл, 0,312 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали цианоборогидридом натрия (6,54 мг, 0,104 ммоль) и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge® C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (7,30 мг, 20,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,35 (уш. с, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,73-7,47 (м, 5H), 7,07 (с, 1H), 2,98-2,82 (м, 1H), 2,69-2,51 (м, 5H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,24 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=448,1$; найдено: 448,1.

Примеры 15-16. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-(метиламино)бутан-2-ол (энантимеры 1-2)



Стадия 1. трет-Бутил(3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)(метил)карбамат



Раствор 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-(метиламино)бутан-2-ола (пример 14, 0,375 г, 0,838 ммоль) в этаноле (5,59 мл) обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (0,231 мл, 1,01 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (0% - 70%) дала желаемый продукт (0,453 г, 98,7%) в виде белой пены. ЖХ-МС для $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=548,2$; найдено: 548,2.

Стадия 2. трет-Бутил-(3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)(метил)карбамат (энантиомеры 1-2).

Рацемическую смесь трет-бутил (3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)(метил)карбамата разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 10% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 18 мл/мин, загружая ~ 90 мг в 1800 мкл этанола). Первый пик, который элюировали, имел время удерживания, равное 6,0 мин (энантиомер 1). Второй пик, который элюировали, имел время удерживания, равное 12,4 мин (энантиомер 2).

Пик 1 (энантиомер 1): ЖХ-МС для $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=548,2$; найдено: 548,2.

Пик 2 (энантиомер 2): ЖХ-МС для $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=548,2$; найдено: 548,2.

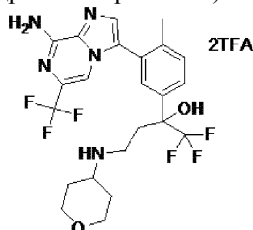
Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-(метиламино)бутан-2-ол (пример 15; энантиомер 1).

Раствор трет-бутил-(3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)(метил)карбамата (0,204 г, 0,373 ммоль) (пик 1 со стадии 2) в дихлорметане (2,48 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,50 мл, 32,4 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и повторно концентрировали из дихлорметана (2×) с получением вязкой маслянистой жидкости. Масло охлаждали до 0°C, обрабатывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением бесцветной пены. Эту пену растворили в минимальном количестве ацетонитриле и воде и лиофилизировали с получением желаемого продукта (147 мг, 88,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,29-2,24 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,20-2,17 (м, 1H), 2,16 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=448,1$; найдено: 448,1.

Стадия 4. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-(метиламино)бутан-2-ол (пример 16; энантиомер 2).

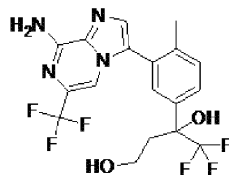
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой со стадии 3, используя пик 2 со стадии 2 в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,32-2,25 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,21-2,17 (м, 1H), 2,16 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=448,1$; найдено: 448,1.

Пример 17. бис-(2,2,2-Трифторацетат)2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)бутан-2-ола

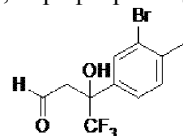


Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 14, стадии 7, используя тетрагидро-2Н-пиран-4-амин [Combi-Blocks, AM-1004] в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (уш. с, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,74-7,60 (м, 2H), 7,60-7,49 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,34-3,10 (м, 3H), 3,11-2,88 (м, 1H), 2,64-2,51 (м, 2H), 2,44-2,29 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,88-1,64 (м, 2H), 1,60-1,26 (м, 2H). ЖХ-МС для $C_{23}H_{26}F_6N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=518,2$; найдено: 518,2.

Пример 18. 3-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диол

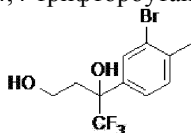


Стадия 1. 3-(3-Бром-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутаналь



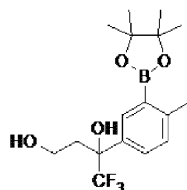
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 14, стадии 6, используя 2-(3-бром-4-метилфенил)-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (пример 14, стадия 3) в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{11}H_{10}BrF_3O_2$ (M)⁺: $m/z=310,0$, 312,0; найдено 310,0, 312,0.

Стадия 2. 3-(3-Бром-4-метилфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диол



Раствор неочищенного 3-(3-бром-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутаналь (0,280 г, 0,774 ммоль) в метаноле (5,16 мл) при 0°C обрабатывали тетрагидроборатом натрия (0,062 мл, 1,55 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой при 0°C, нагревали до комн. темп., разбавили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали дополнительной порцией этилацетата (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ) в смеси гексанов (0% - 80%), дала желаемый продукт (0,209 г, 86,4%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $C_{11}H_{12}BrF_3O_2Na$ ($M+Na$)⁺: $m/z=335,0, 337,0$; найдено 334,9, 336,9.

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

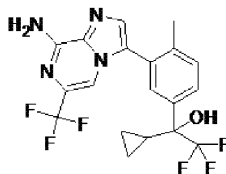


Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 2, используя 3-(3-бром-4-метилфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диол в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$ ($M+NH_4$)⁺: $m/z=378,2$; найдено: 378,2.

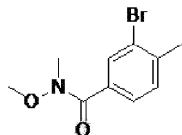
Стадия 4. 3-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диол

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 7, используя 4,4,4-трифтор-3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-1,3-диол и 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (пример 4, стадия 6) в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (с, 1H), 7,68-7,53 (м, 5H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,59 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,62-3,40 (м, 1H), 3,28-3,16 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,22 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=435,1$; найдено: 435,1.

Пример 19. 1-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтан-1-ол

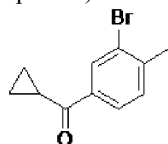


Стадия 1. 3-Бром-N-метокси-N,4-диметилбензамид



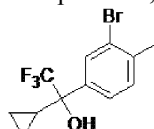
Раствор 3-бром-4-метилбензойной кислоты (2,50 г, 11,6 ммоль) [Combi-Blocks, CA-5008] в N,N-диметилформамиде (11,6 мл) при 0°C обрабатывали триэтиламино (4,86 мл, 34,9 ммоль) с последующей обработкой гексафторфосфатом O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (5,29 г, 14,0 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали N,O-диметилгидроксиламина гидрохлоридом (1,35 мл, 15,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вылили в смесь насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (75 мл) и воды (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой отделяли и промывали 1M HCl (150 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричнево-красной маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (0% - 40%), дала желаемый продукт (2,80 г, 93,3%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $C_{10}H_{13}BrNO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=258,0, 260,0$; найдено 258,0, 260,0.

Стадия 2. (3-Бром-4-метилфенил)(циклопропил)метанон.



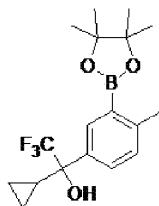
Раствор 3-бром-N-метокси-N,4-диметилбензамида (0,353 г, 1,37 ммоль) в тетрагидрофуране (5,47 мл) при 0°C по каплям обрабатывали циклопропилмагнийбромидом (8,21 мл, 4,10 ммоль) (0,5 М в ТГФ) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл) (прибавляли несколько капель воды для растворения всех твердых веществ). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (0% - 30%), дала желаемый продукт (0,313 г, 95,7%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $C_{11}H_{12}BrO$ (M+H)⁺: m/z=239,0, 241,0; найдено: 239,0, 241,0.

Стадия 3. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтан-1-ол



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 1, используя (3-бром-4-метилфенил)(циклопропил)метанон в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{12}H_{11}BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z=291,0, 293,0; найдено 291,0, 293,0.

Стадия 4. 1-Циклопропил-2,2,2-трифтор-1-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-ол



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 2, используя 1-(3-бром-4-метилфенил)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтан-1-ол в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{18}H_{25}BF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z=357,2; найдено 357,1.

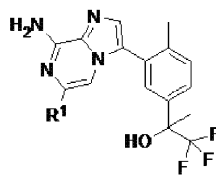
Стадия 5. 1-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтан-1-ол.

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 7, используя 1-циклопропил-2,2,2-трифтор-1-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-ол и 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-8-амин (пример 4, стадия 6) в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (с, 1H), 7,72-7,62 (м, 4H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,82-1,62 (м, 1H), 0,89-0,72 (м, 1H), 0,65-0,48 (м, 1H), 0,44-0,31 (м, 1H), 0,31-0,17 (м, 1H). ЖХ-МС для $C_{19}H_{17}F_6N_4O$ (M+H)⁺: m/z=431,1; найдено: 431,1.

Примеры 20-21.

Примеры 20-21, перечисленные в табл. 1, синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными синтезу примера 10.

Таблица 1

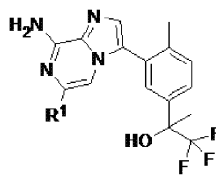


При мер №	Название	R ¹	ЖХ-МС [M+H] ⁺	ЯМР спектры
20	2-(3-(8-амино-6-(2-циклопропилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол, ТФУ		460,1	
21	2-(3-(8-амино-6-(5-метокситиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол, ТФУ		450,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,69-7,63 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,27 (уш. с, 1H), 6,64 (уш. с, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,71 (с, 3H).

Пример 22.

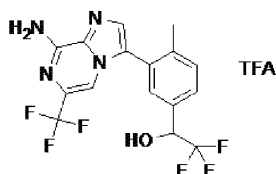
Пример 22, перечисленный в табл. 2, синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными синтезу примера 9.

Таблица 2

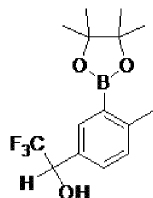


При мер №	Название	R ¹	ЖХ-МС [M+H] ⁺	ЯМР спектры
22	8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид, ТФУ		475.2	

Пример 23. Трифторацетатная соль 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола



Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-1-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-ол

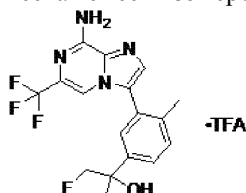


Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 2, используя 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (пример 14, стадия 1) в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{15}H_{21}BF_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=317,1$; найдено 317,1.

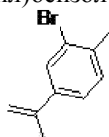
Стадия 2. Трифторацетатная соль 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола.

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 7, используя 2,2,2-трифтор-1-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-ол и 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин (пример 4, стадия 6) в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,78 (с, 1H), 7,66 (уш. с, 2H), 7,59-7,41 (м, 5H), 5,40-5,02 (м, 1H), 2,22 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{16}H_{13}F_6N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=391,1$; найдено: 391,1.

Пример 24. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1-фторпропан-2-ола (рацемическая смесь изомеров)

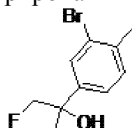


Стадия 1. 2-бром-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)бензол



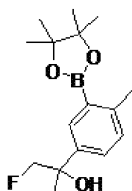
Раствор трет-бутоксид калия (1,0 М, 5,6 мл, 5,6 ммоль) прибавляли к перемешиваемой смеси метилтрифенилфосфонийбромид (2,0 г, 5,6 ммоль) в безводном эфире (20 мл). Полученную желтую смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего по каплям прибавляли раствор 1-(3-бром-4-метилфенил)этан-1-ола (1,0 г, 4,7 ммоль, Combi-Blocks) в безводном эфире (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем пропускали через слой Celite® и промывали смесью гексанов. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью гексанов в качестве элюента с получением продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости (0,50 г, 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Стадия 2. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1-фторпропан-2-ол (рацемическая смесь изомеров)



К раствору 2-бром-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)бензола (0,170 г, 0,805 ммоль) в MeCN (10 мл) прибавляли воду (2,0 мл) и Selectfluor® (0,342 г, 0,966 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе до 80°C в течение 5 мин. Ацетонитрил удаляли в вакууме, и неочищенную реакционную смесь разделили между ДХМ и водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-30% EtOAc в смеси гексанов, с получением продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости (170 мг, 87%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{10}H_{11}BrF$ ($M-H_2O+H$)⁺: $m/z=229,0$, найдено: 229,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,56-4,30 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,59 (д, J=2,0 Гц, 3H).

Стадия 3. 1-Фтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (рацемическая смесь изомеров)



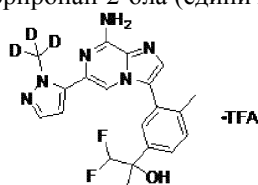
В герметично закрываемый сосуд загрузили 2-(3-бром-4-метилфенил)-1-фторпропан-2-ол (168 мг, 0,680 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (207 мг, 0,816 ммоль) и ацетат калия (0,220 г, 2,24 ммоль), и атмосферу в сосуде заменили азотом. Прибавляли тетрагидрофуран (2,5 мл), и смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Прибавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (19 мг, 0,027 ммоль), и смесь дегазировали снова в течение 5 мин. Реакционную смесь затем нагревали на масляной бане, которую поддерживали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc и деионизированной водой, затем фильтровали через Celite®. Слои фильтрата отделяли, а водный слой экстрагировали этилаце-

татом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением продукта, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС, рассчитано для $C_{16}H_{23}BFO_2$ ($M-H_2O+H$)⁺: $m/z=277,2$; найдено 277,1.

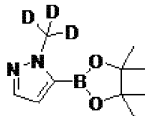
Стадия 4. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1-фторпропан-2-ола (получили рацемическую смесь).

В микроволновый сосуд загружали 1-фтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (0,050 г, 0,10 ммоль), 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин (пример 4, стадия 6; 43,0 мг, 0,153 ммоль), ТГФ (2,0 мл) и раствор K_2CO_3 (1,0 М, 0,41 мл, 0,41 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и нагревали при облучении микроволновым излучением при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавили MeCN и MeOH, и фильтровали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ-МС (рН 2) и элюент замораживали и лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (14 мг, 28%). ЖХ-МС, рассчитано для $C_{17}H_{17}F_4N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=369,1$; найдено 369,4. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,76 (с, 1H), 7,65 (уш. с, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,52 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,39 (д, J=47,9 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,47 (д, J=1,8 Гц, 3H).

Пример 25. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(1-(метил- d_3)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (единичный энантиомер)



Стадия 1. 1-(Метил- d_3)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

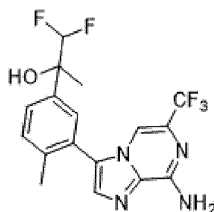


Указанный в заголовке продукт получали с помощью способа, описанного в J. Label Compd. Radiopharm 2012, 55, 467-469 с той модификацией, что 1H-пиразол и иодметан- d_3 использовали в качестве исходных материалов, н-бутиллитий (1,6 М в смеси гексанов, 8,08 мл, 12,9 ммоль) прибавляли в течение 2 мин к перемешиваемой смеси 1H-пиразола (0,800 г, 11,8 ммоль, Aldrich) в ТГФ (23,5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Затем прибавляли иодметан- d_3 (1,87 г, 12,9 ммоль, Aldrich), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 23 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и прибавляли н-бутиллитий (1,6 М в смеси гексанов, 8,81 мл, 14,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч, затем охлаждали до -78°C. Прибавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,59 мл, 17,6 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Прибавляли насыщенный NH_4Cl (90 мл), и смесь экстрагировали ДХМ (350 мл и 2×100 мл). Органические экстракты объединили, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта в виде твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

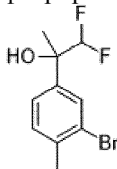
Стадия 2. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(1-(метил- d_3)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (единичный энантиомер).

В сосуд загружали единичный изомер 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (0,100 г, 0,252 ммоль, из примера 29, стадия 3), 1-(метил- d_3)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (159 мг, 0,755 ммоль) и ТГФ (2,0 мл). Смесь дегазировали и прибавляли 1,0 М раствор K_2CO_3 (0,63 мл, 0,63 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и прибавляли аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,041 г, 0,050 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и фильтровали. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ-МС (рН 2). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{18}D_3F_2N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=402,2$, найдено: 402,1. ¹H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,78 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,98 (т, J=56,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (470 МГц, $DMCO-d_6$) δ -74,66 (с), -129,27 (дд, J=56,1, 30,1 Гц).

Примеры 26 и 27. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (энантимеры 1-2)

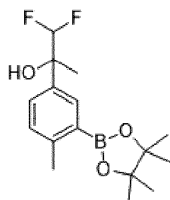


Стадия 1. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол



К раствору 1-(3-бром-4-метилфенил)этан-1-она (3,1 г, 15 ммоль) в сухом ацетонитриле (15 мл) последовательно прибавляли (бромдифторметил)триметилсилан (5,1 мл) (Combi-Blocks, QC-0668) и трифенилфосфин (4,6 г, 17 ммоль). Затем по каплям прибавляли 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (3,5 мл, 29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. В реакционную колбу на водяной бане комнатной температуры по каплям прибавляли КОН (15 мл, 45 ммоль, 3,0 М). Баню удаляли, и реакционную смесь быстро перемешивали в течение 2 ч. В реакционную колбу на водяной бане снова при комнатной температуре по каплям прибавляли HCl (15 мл, 30 ммоль, 2,0 М). Смесь экстрагировали МТВЕ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (5-25% МТВЕ/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение в виде светло-желтой маслянистой жидкости (3,2 г, 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,67 (т, J=56 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (с, 1H), 1,63 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -129,39 (дд, J=280, 56 Гц, 1F), -130,48 (дд, J=280, 57 Гц, 1F).

Стадия 2. 1,1-Дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол



Смесь 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (0,50 г, 1,8 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,55 г, 2,2 ммоль), ацетата калия (0,59 г, 6,0 ммоль) и дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (51 мг, 0,072 ммоль) в ТГФ (7,2 мл) дегазировали в течение 5 мин с помощью N₂. Смесь нагревали в микроволновом излучении при 135°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавили EtOAc и фильтровали через Celite®, ополаскивали EtOAc. Фильтрат промывали водой, а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (10-34% МТВЕ/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение в виде прозрачной маслянистой жидкости (0,63 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,75 (т, J=57 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,34 (с, 12H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -129,71 (дд, J=280, 56 Гц, 1F), -130,76 (дд, J=280, 57 Гц, 1F). ЖХ-МС для C₁₆H₂₂BF₂O₂ (M-OH)⁺: рассчитано m/z=295,2; найдено 295,1.

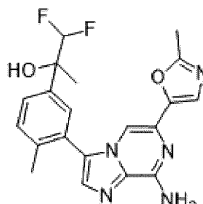
Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомеры 1-2).

Смесь 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амина (пример 4, стадия 6; 0,13 г, 0,46 ммоль), аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (76 мг, 0,093 ммоль), 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (0,19 г, 0,51 ммоль), ТГФ (7,8 мл) и 1,0 М K₂CO₃ (водн.) (0,93 мл, 0,93 ммоль) дегазировали с помощью N₂ в течение 5 мин, а затем нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 10, 32-52% MeCN/0,1% NH₄OH (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала получить рацемический продукт (65 мг). Очистка хиральной ВЭЖХ на колонке AD (30% гексана/iPrOH (0,1% Et₂NH), 17 мл/мин) дала пример 26 в виде белого твердого вещества (первый элюируемый изомер, t_R=25,0 мин, 24 мг, 13%) и пример 27 в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (второй элюируемый изомер, t_R=28,2 мин, 28 мг, 16%).

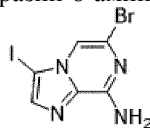
Пример 26 (изомер 1): ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,77 (с, 1H), 7,66 (уш. с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,57 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,98 (т, $J=56$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMCO-d_6) δ -66,87 (с, 3F), -128,74 (дд, $J=270, 56$ Гц, 1F), -129,82 (дд, $J=270, 56$ Гц, 1F). ЖХ-МС для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=387,1$; найдено 387,1.

Пример 27 (изомер 2): ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 7,77 (с, 1H), 7,65 (уш. с, 2H), 7,59-7,56 (м, 2H), 7,54 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,98 (т, $J=56$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (470 МГц, DMCO-d_6) δ -66,87 (с, 3F), -129,04 (дд, $J=270, 56$ Гц, 1F), -129,72 (дд, $J=270, 56$ Гц, 1F). ЖХ-МС для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=387,1$; найдено 387,1.

Пример 28. 2-(3-(8-Амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол

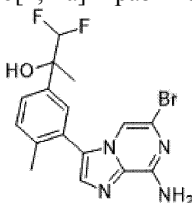


Стадия 1. 6-Бром-3-иодимидазо[1,2-а]пирозин-8-амин



Суспензию 6,8-дибром-3-иодимидазо[1,2-а]пирозина (539 мг, 1,34 ммоль) в конц. NH_4OH (водн.) (10 мл) нагревали до 150°C в течение 15 мин при облучении микроволновым излучением. После охлаждения до 0°C , реакционную смесь разбавили холодной водой и фильтровали. Собранное твердое вещество затем промывали холодной водой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (356 мг, 79%). ЖХ-МС для $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrIN}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=338,9, 340,9$; найдено 338,8, 340,9.

Стадия 2. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол

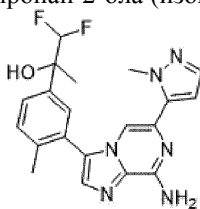


Смесь 6-бром-3-иодимидазо[1,2-а]пирозин-8-амина (0,12 г, 0,35 ммоль), 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (0,13 г, 0,35 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (24 мг, 0,021 ммоль), EtOH (5,0 мл) и 2,0 М Na_2CO_3 (водн.) (0,35 мл, 0,70 ммоль) дегазировали в течение 5 мин с помощью N_2 . Реакционную смесь затем нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 2×30 мин. Реакционную смесь вылили в воду и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (20-80% $\text{EtOAc}/\text{ДХМ}$) дала получить указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,14 г). ЖХ-МС для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=397,0, 399,0$; найдено 397,0, 399,0.

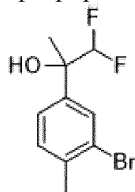
Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол.

В 1-г мерный сосуд загружали 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (8 мг, 0,02 ммоль), аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (3 мг, 4 мкмоль) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (13 мг, 0,060 ммоль). ТГФ (0,4 мл), а затем прибавляли 1,0 М K_2CO_3 (водн.) (50 мкл, 0,050 ммоль). Реакционную смесь непродолжительно дегазировали с помощью N_2 , а затем нагревали при 80°C в течение 12 ч. Нагревание продолжали, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дня. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и Na_2SO_4 , а затем концентрировали. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 10, 26-46% $\text{MeCN}/0,1\% \text{NH}_4\text{OH}$ (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2,4 мг, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,64 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,29 (уш. с, 2H), 7,27 (с, 1H), 5,99 (т, $J=56,0$ Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,55 (с, 3H). ЖХ-МС для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=400,2$; найдено 400,2.

Пример 29. 1,2 Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (изомер 1)

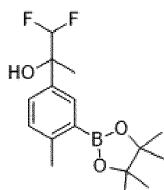


Стадия 1. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (первый элюируемый изомер)



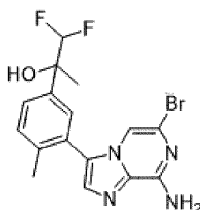
К раствору 1-(3-бром-4-метилфенил)этан-1-она (15 г, 70 ммоль) (Combi-Blocks, SH-5880) в сухом ацетонитриле (70 мл) последовательно прибавляли (бромдиформетил)триметилсилан (17 мл) (Combi-Blocks, QC-0668) и трифенилфосфин (22 г, 85 ммоль). Затем по каплям прибавляли 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (3,5 мл, 29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. В реакционную колбу на водяной бане комнатной температуры через капельную воронку по каплям прибавляли КОН (70 мл, 210 ммоль, 3,0 М). Баню удаляли, и реакционную смесь быстро перемешивали в течение 1,5 ч. В реакционную колбу на водяной бане снова при комнатной температуре через капельную воронку медленно прибавляли HCl (70 мл, 140 ммоль, 2,0 М). Смесь затем экстрагировали МТВЕ (3 x 125 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (ступенчатый градиент: 5%, затем 19% МТВЕ/смесь гексанов) обеспечила рацемическое соединение в виде желтой маслянистой жидкости (17 г). Очистка хиральной препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenx Lux Amylose-1 (5% EtOH/смесь гексанов, 18 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение, которое представляло собой первый элюируемый энантиомер (*t_R*=8,9 мин) в виде светло-желтой маслянистой жидкости (7,1 г, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,67 (т, J=56 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 1H), 1,63 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -129,40 (дд, J=280, 56 Гц, 1F), -130,49 (дд, J=280, 57 Гц, 1F).

Стадия 2. 1,1-Дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (изомер 1)



Смесь 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (первый элюируемый изомер) (0,50 г, 1,8 ммоль), бис-(пинаколато)дидбора (0,55 г, 2,2 ммоль), ацетата калия (0,58 г, 5,9 ммоль) и дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (50 мг, 0,072 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) дегазировали в течение 5 мин с помощью N₂. Смесь нагревали в микроволновом излучении при 135°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавили EtOAc и фильтровали через Celite®, ополаскивали EtOAc. Фильтрат промывали водой, а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (1-5% EtOAc/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение в виде прозрачной маслянистой жидкости (0,53 г, 79%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,74 (т, J=56 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,28 (с, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС для C₁₆H₂₂BF₂O₂ (M-OH)⁺: рассчитано m/z=295,2; найдено 295,1.

Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)

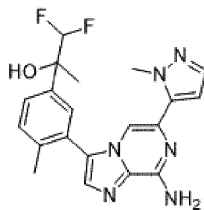


Смесь 6-бром-3-иодимидазо[1,2-а]пиазин-8-амина (1,21 г, 3,56 ммоль), 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (изомер 1) (1,10 г, 3,56 ммоль), ТГФ (17,8 мл) и 1,0 М K_2CO_3 (водн.) (10,7 мл, 10,7 ммоль) дегазировали в течение 5 мин с помощью N_2 до прибавления аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (581 мг, 0,711 ммоль). Смесь снова дегазировали в течение 2 мин с помощью N_2 . Реакционную смесь затем нагревали в герметично закрытом сосуде при $80^\circ C$ в течение ночи. Водный слой удаляли, и органический слой концентрировали. Очистка на силикагеле (50-100% EtOAc/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение (1,15 г, 81%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,62 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 3H), 7,49 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,97 (т, $J=56$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,53 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -129,26 (дд, $J=280, 56$ Гц, 1F), -130,28 (дд, $J=280, 57$ Гц, 1F). ЖХ-МС для $C_{16}H_{16}F_2N_4O$ ($M+H$) $^+$: рассчитано $m/z=397,0, 399,0$; найдено 397,0, 399,0.

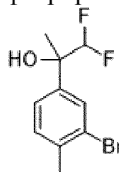
Стадия 4. 2-(3-(8-Амино-6-(1-метил-1H-пиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол, 1,2 ТФУ (изомер 1).

В сосуд загружали 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1) (0,87 г, 2,2 ммоль), аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,36 г, 0,44 ммоль) и пинаколовый эфир 1-метил-1H-пиазол-5-бороновой кислоты (1,4 г, 6,6 ммоль). Прибавляли ТГФ (5,0 мл), а затем 1,0 М K_2CO_3 (водн.) (5,5 мл, 5,5 ммоль). Реакционную смесь непродолжительно дегазировали с помощью N_2 , а затем нагревали при $80^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и Na_2SO_4 , а затем концентрировали. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 2, 12-30% MeCN/0,1% ТФУ (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение (0,46 г, 40%). 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,78 (с, 1H), 7,67 (уш. с, 2H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,97 (т, $J=56$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (470 МГц, $DMCO-d_6$) δ -74,56 (с), -128,94 (дд, $J=270, 56$ Гц), -129,58 (дд, $J=270, 56$ Гц). ЖХ-МС для $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ ($M+H$) $^+$: рассчитано $m/z=399,2$; найдено 399,1.

Пример 30. 2-(3-(8-Амино-6-(1-метил-1H-пиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 2)

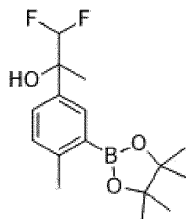


Стадия 1. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 2)



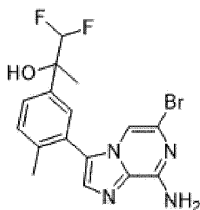
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной синтезу примера 29, стадии 1. Очистка рацемического соединения с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Lux Amylose-1 (5% EtOH/смесь гексанов, 18 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение, которое представляло собой второй элюируемый энантиомер ($t_R=11,6$ мин; изомер 2). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=8,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,67 (т, $J=56$ Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 1,63 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -129,39 (дд, $J=280, 56$ Гц), -130,48 (дд, $J=280, 57$ Гц).

Стадия 2. 1,1-Дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (изомер 2)



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примеру 29, стадии 2, замещая 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 2) 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-олом (изомер 1). ЖХ-МС для $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ ($M-OH$) $^+$: рассчитано $m/z=295,2$; найдено 295,1.

Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 2)



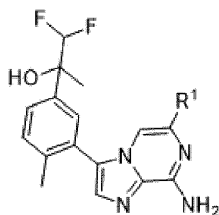
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примеру 28, стадии 2, замещая 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (изомер 2) 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-олом (изомер 1). ЖХ-МС для $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=397,0$, $399,0$; найдено $397,0$, $399,0$.

Стадия 4. 2-(3-(8-Амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 2).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примеру 29, стадии 4, замещая 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 2) 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-олом (изомер 1). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,68 (с, 1H), 7,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,25 (уш. с, 2H), 6,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,97 (т, J=56 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H) 4,04 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,53 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=399,2$; найдено $399,2$.


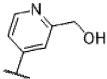
Примеры от 31 до 48, 100, 106 и 108.

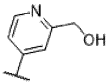
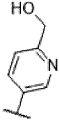
Примеры от 31 до 48, 100, 106 и 108 синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными представленным в примерее 28, стадии 3 (способ А); примере 29, стадии 4 (способ В) или примере 30, стадии 4 (способ С). Данные перечислены в табл. 3.





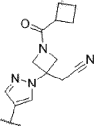
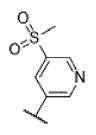
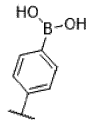
При мер №	Название	R ¹	Способ	ЖХ-МС [M+H] ⁺	ЯМР спектры
31	3-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-4-фторбензамид		A	456,1	
32	2-(3-(8-амино-6-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол		A	397,1	
33	2-(3-(8-амино-6-(2-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол		A	426,1	
34	2-(3-(8-амино-6-(2-метилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол		A	416,2	
35	2-(3-(8-амино-6-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол		A	428,3	

36	2-(3-(8-амино-6-(1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	413,1	
37	2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	399,1	
38	2-(3-(8-амино-6-(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	413,2	
39	2-(3-(8-амино-6-(3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	413,1	
40	2-(3-(8-амино-6-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	385,1	
41	2-(3-(8-амино-6-(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	413,2	
42	2-(3-(8-амино-6-(1,4-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	413,1	

43	2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	399,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,68 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, <i>J</i> =8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,51 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 2H), 6,59 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 5,99 (т, <i>J</i> =55,9 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,54 (с, 3H).
44	2-(3-(8-амино-6-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	426,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,98 (дд, <i>J</i> =1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,66 (дд, <i>J</i> =5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,46 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 6,00 (т, <i>J</i> =56 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,56 (с, 3H).

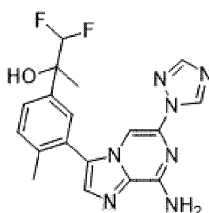
45	2-(3-(8-амино-6-(2-(гидроксиметил)пирин-4-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 2)		С	426,1	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,46 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 7,98 (явный с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,66 (дд, J=5,3, 1,8 Гц, 1Н), 7,62-7,54 (м, 2Н), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,29 (с, 2Н), 6,00 (т, J=56,0 Гц, 2Н), 5,98 (уш. с, 1Н) 5,41 (с, 1Н), 4,58 (с, 2Н), 2,23 (с, 3Н), 1,56 (с, 3Н).
46	Трифторацетат 2-(3-(8-амино-6-(6-(гидроксиметил)пирин-3-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (изомер 1)		В	426,5	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,99 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,44 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,65 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,60-7,55 (м, 2Н), 7,46 (явный д, J=8,6 Гц, 3Н), 5,99 т, J=56 Гц, 1Н), 5,99 (с, 1Н), 4,68 (с, 2Н), 2,24 (с, 3Н), 1,55 (с, 3Н).

47	2-(3-(8-амино-6-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол, 1,2 ТФУ (изомер 1)		В	399,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,83 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,45 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,97 (т, <i>J</i> =56,0 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (470 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -74.10 (с), -128,91 (дд, <i>J</i> =270, 56 Гц), -129,58 (дд, <i>J</i> =270, 56 Гц).
48	Трифторацетат 2-(3-(8-амино-6-(3-метилзоксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)		В	400,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,70 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59 (дд, <i>J</i> =8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,54 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,40 (уш. с, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,98 (т, <i>J</i> =56 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,55 (с, 3H).

100	2-(3-(4-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(циклобутанкарбонил)азетидин-3-ил)ацетонитрил		В*	561,2	
106	2-(3-(8-амино-6-(5-(метилсульфонил)пирдин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол		В	474,1	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,36 (д, J=2.1 Гц, 1Н), 9,01 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,75 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,57 (м, 2Н), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,38 (уш. с, 2Н), 5,99 (т, J=56 Гц, 2Н), 5,97 (с, 1Н), 3,35 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 1,56 (с, 3Н). ¹⁹ F ЯМР (470 МГц, DMSO-d ₆) δ -73,4, -129,25 (явный д, J=56 Гц), -129,27 (явный д, J=56 Гц).
108	Трифторацетатная соль (4-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенил)бороновой кислоты (1,3 ТФУ:1 молекула Пример 108)		В	439,1	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,85 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,78 (явный д, J=8,3 Гц, 3Н), 7,67 (с, 1Н), 7,61-7,56 (м, 2Н), 7,50-7,44 (м, 1Н), 6,00 (т, J=56 Гц, 1Н), 6,00 (с, 1Н), 2,26 (с, 3Н), 1,56 (с, 3Н). ¹⁹ F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d ₆) δ -74,31 (с), -128,9 (дд, J=270, 57 Гц), -129,6 (дд, J=270, 56 Гц)

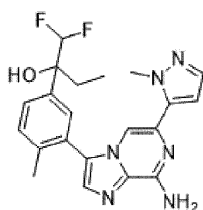
В* указывает на дальнейшую дериватизацию после описанного кросс-сочетания Сузуки (снятие защиты и/или кэппирование хлоридами кислот или сульфонилхлоридами).

Пример 49. 2-(3-(8-Амино-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол

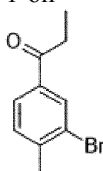


Смесь 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (из примера 28, стадия 1) (9 мг, 0,02 ммоль), 1,2,4-триазола (5 мг, 0,07 ммоль) и Cs_2CO_3 (22 мг, 0,07 ммоль) в NMP (62 мкл) нагревали при 110°C в течение 2 ч, а затем при 120°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавили MeOH и фильтровали. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 10, 30-41% MeCN/0,1% NH_4OH (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1 мг, 10%). ЖХ-МС для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: рассчитано $m/z=386,2$; найдено 386,1.

Пример 50. Трифторацетат 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1H-пирозол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторбутан-2-ола

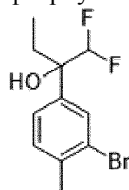


Стадия 1. 1-(3-Бром-4-метилфенил)пропан-1-он



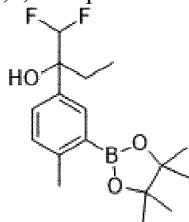
К раствору 3-бром-N-метокси-N,4-диметилбензамида (0,36 г, 1,4 ммоль) в ТГФ (5,6 мл) при 0°C, по каплям прибавляли этилмагнийбромид в ТГФ (4,2 мл, 4,2 ммоль, 1,0 М). Баню 0°C убрали, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь снова охладили до 0°C, и реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl . Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (1-15% EtOAc/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,29 г, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,12 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,96 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1,1-дифторбутан-2-ол



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примерам 26 и 27, стадии 1, замещая 1-(3-бром-4-метилфенил)пропан-1-он 1-(3-бром-4-метилфенил)этан-1-оном. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,66 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 5,70 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,15 (с, 1H), 2,09-1,89 (м, 2H), 0,81 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -129,89 (дд, $J=280, 56$ Гц), -131,16 (дд, $J=280, 56$ Гц).

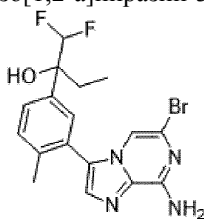
Стадия 3. 1,1-Дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2-ол



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примерам 26-27, стадии 2, замещая 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1-дифторбутан-2-ол 2-(3-бром-4-

метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-олом. ЖХ-МС для $C_{17}H_{24}BF_2O_2$ (M-OH)⁺: рассчитано m/z=309,2; найдено 309,2.

Стадия 4. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторбутан-2-ол

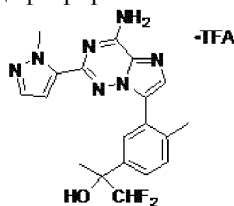


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примеру 28, стадии 2, замещая 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2-ол 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-олом. ЖХ-МС для $C_{17}H_{18}BrF_2N_4O$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=411,1, 413,1; найдено 411,0, 413,1.

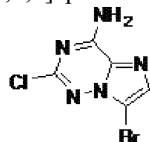
Стадия 5. Трифторацетат 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторбутан-2-ола.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примеру 29, стадии 4, замещая 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторбутан-2-ол 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-олом (изомер 1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,74 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 3H), 7,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,03 (т, J=56 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,06-1,91 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 1H), 0,71 (т, J=7,3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,29 (с), -128,57 (дд, J=270, 56 Гц), -130,62 (дд, J=270, 56 Гц). ЖХ-МС для $C_{21}H_{23}F_2N_6O$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=413,2; найдено 413,2.

Пример 51. Трифторацетатная соль 2-(3-(4-амино-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (единичный энантиомер)

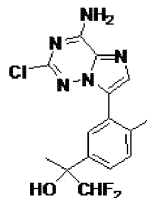


Стадия 1. 7-Бром-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



Смесь 7-бром-2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (96 мг, 0,358 ммоль, получен, как описано в WO2016183094) в аммиаке (2M/EtOH) (3 мл, 6,00 ммоль) и ТГФ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток промывали эфиром, фильтровали и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества (79 мг, 89%). ЖХ-МС, рассчитано для $C_5H_4BrClN_5$ (M+H)⁺: m/z=247,9, найдено: 247,9.

Стадия 2. 2-(3-(4-Амино-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол

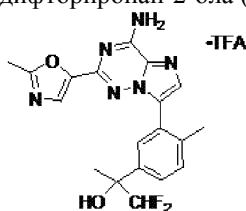


Смесь 7-бром-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (55 мг, 0,22 ммоль), 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (изомер 1) (из примера 29, стадия 2) (90 мг, 0,29 ммоль), PdCl₂(dppf) (24,3 мг, 33 мкмоль) и карбоната калия (1M/H₂O, 0,55 мл, 0,55 ммоль) в диоксане (3 мл) барботировали N₂ в течение 5 мин и нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разделили между водой и EtOAc, и слои разделили. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (45 мг, 58%). ЖХ-МС для $C_{15}H_{15}ClF_2N_5O$ (M+H)⁺: m/z=354,1, найдено: 354,0.

Стадия 3. Трифторацетатная соль 2-(3-(4-амино-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1).

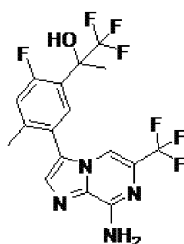
В смесь 2-(3-(4-амино-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (45 мг, 0,13 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (79 мг, 0,38 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,8 мг, 25 мкмоль) и карбоната натрия (1М/Н₂О, 0,38 мл, 0,38 ммоль) в диоксане (3,0 мл) барботировали N₂ в течение 5 мин и нагревали до 130°C при облучении микроволновым излучением в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc, фильтровали через слой celite® и концентрировали. Остаток растворили в MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 30%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₂₀F₂N₇O (M+H)⁺: m/z=400,2, найдено: 400,2.

Пример 52. Трифторацетатная соль 2-(3-(4-амино-2-(2-метилоксазол-5-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (единичный энантиомер)

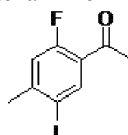


Данное соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для примера 51, используя 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола на Стадии 3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,42 (с, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,99 (т, J=56,0 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,56 (с, 3H). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₉F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=401,2, найдено: 401,1.

Пример 53. 2-(5-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиазин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

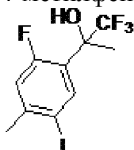


Стадия 1. 1-(2-Фтор-5-иод-4-метилфенил)этан-1-он



К 0°C раствору метил- 2-фтор-5-иод-4-метилбензоата (300 мг, 1,02 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (119 мг, 1,22 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) прибавляли метилмагнийбромид 3 М в Et₂O (2,0 мл, 6,1 ммоль), и данный раствор оставили постепенно нагреваться до температуры окружающей среды при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C до гашения насыщенным хлоридом аммония (водн.). Реакционную смесь разбавили этилацетатом (20 мл) и водой (3 мл). Слои разделили, и органический слой промывали водой (3×3 мл), и объединенные водные фазы экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 40 г, элюируя 0-20% этилацетатом/смесью гексанов) с получением желаемого продукта (174 мг, выход 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27-8,31 (м, 1H), 7,00 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 1H), 2,62 (уш. с, 3H), 2,47 (уш. с, 3H).

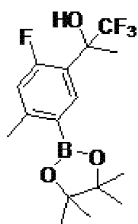
Стадия 2. 1,1,1-Трифтор-2-(2-фтор-5-иод-4-метилфенил)пропан-2-ол



К 0°C раствору 1-(2-фтор-5-иод-4-метилфенил)этан-1-она (174 мг, 0,626 ммоль) последовательно прибавляли триметил(трифторметил)силан (2,0 М в ТГФ) (0,60 мл, 1,3 ммоль) и фторид тетрабутиламония (1,0 М в ТГФ) (0,063 мл, 0,063 ммоль), и полученный раствор оставили постепенно нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили прибавлением метанолом и очищали хро-

матографией CombiFlash (колонка с силикагелем 20 г, элюируя 0–40% этилацетатом/ смесью гексанов) с получением желаемого продукта (150 мг, выход 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,0 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,0 (д, $J=13$ Гц, 1H), 2,96–2,98 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,86 (с, 3H).

Стадия 3. 1,1,1-Трифтор-2-(2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол

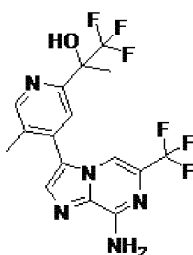


Смесь 1,1,1-трифтор-2-(2-фтор-5-иод-4-метилфенил)пропан-2-ола (122 мг, 0,350 ммоль), ацетата калия (103 мг, 1,05 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (134 мг, 0,526 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (29 мг, 0,035 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) дегазировали и несколько раз продували N_2 до того, как нагревали при 105°C в герметично закрытом сосуде в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды неочищенную, реакционную смесь разбавили этилацетатом (15 мл) и фильтровали через слой Celite®. Неорганические вещества тщательно промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,0 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,0 (д, $J=13$ Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 12H).

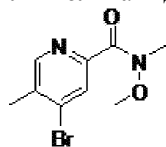
Стадия 4. 2-(5-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

Смесь 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин (пример 4, стадия 6; 30 мг, 0,11 ммоль), (4-фтор-2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты (40 мг, 0,15 ммоль), карбоната калия (44,3 мг, 0,320 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (16 мг, 14 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл) и воды (0,06 мл) дегазировали и несколько раз продували N_2 (г) до того, как подвергли нагреванию при облучении микроволновым излучением в герметично закрытом сосуде при 130°C в течение ночи. Вторую аликвоту (4-фтор-2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты (40 мг, 0,15 ммоль) и прибавляли $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (8 мг, 7 мкмоль), и перемешивание продолжили при 130°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавили этилацетатом (15 мл) и фильтровали через слой Celite®. Неорганические вещества тщательно промывали этилацетатом, неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 12 г, элюируя 0–20% метанола/ дихлорметана) с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (рН 2, 33–51% $\text{MeCN}/0,1\%$ ТФУ (водн.) в течение 12 мин, 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=423,3$; найдено 423,3.

Пример 54. 2-(4-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

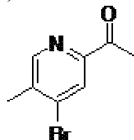


Стадия 1. 4-Бром-N-метокси-N,5-диметилпиколинамид



Раствор 4-бром-5-метилпиколиновой кислоты (368 мг, 1,70 ммоль), NATU (712 мг, 1,87 ммоль), DIEA (0,59 мл, 3,4 ммоль) и N,O -диметилгидроксиламина гидрохлорида (199 мг, 2,04 ммоль) в DCE (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 40 г, элюируя 0–50% этилацетатом/ смесью гексанов) с получением желаемого продукта (345 мг, выход 78%). ЖХ-МС для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: рассчитано $m/z=259,1/261,1$; найдено 259,1/261,1.

Стадия 2. 1-(4-Бром-5-метилпиридин-2-ил)этан-1-он

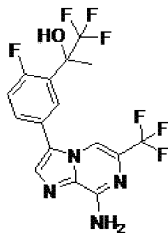


К 0°C раствору 4-бром-N-метокси-N,5-диметилпириколинамида (345 мг, 1,33 ммоль) в ТГФ (6 мл) по каплям прибавляли 3 М метилмагнийбромид (0,6 мл, 1,8 ммоль), и полученный раствор оставили постепенно нагреваться до температуры окружающей среды при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C до гашения насыщенным хлоридом аммония (водн.). Реакционную смесь разбавили этилацетатом (20 мл) и водой (3 мл). Слои разделили, и органический слой промывали водой (2×3 мл), и объединенные водные фазы экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 40 г, элюируя 0-60% этилацетата/смесью гексанов) с получением желаемого продукта (155 мг, выход 54%). ЖХ-МС для C₈H₈BrNO (M+H)⁺: рассчитано m/z=214,1/216,1; найдено 214,0/216,0.

Стадия 3. 2-(4-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

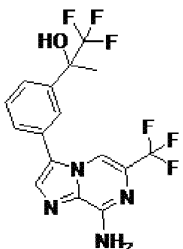
Использовали методику, аналогичную описанной для примера 53, стадий 2-4, заменяя 1-(4-бром-5-метилпиридин-2-ил)этан-1-он в качестве кетона для получения указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для C₁₆H₁₃F₆N₅O (M+H)⁺: рассчитано m/z=406,3; найдено 406,1.

Пример 55. 2-(5-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-2-фторфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

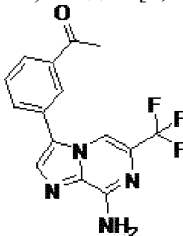


Использовали методику, аналогичную описанной для примера 53, стадий 2-4, заменяя 1-(5-бром-2-фторфенил)этан-1-он в качестве кетона для получения указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для C₁₆H₁₁F₇N₄O (M+H)⁺: рассчитано m/z=409,3; найдено 409,1.

Пример 56. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Стадия 1. 1-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)фенил)этан-1-он



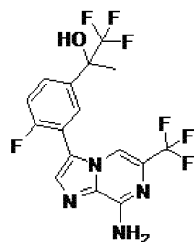
Смесь 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амина (пример 4, стадия 6; 50 мг, 0,18 ммоль), 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-он (88 мг, 0,36 ммоль), карбоната калия (74 мг, 0,53 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (25 мг, 0,021 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,20 мл) дегазировали и несколько раз продували N₂ (г) до того, как подвергли нагреванию в герметично закрытом сосуде при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавили этилацетатом (15 мл) и фильтровали через слой Celite®. Неорганические вещества тщательно промывали этилацетатом и неочищенным продуктом, очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 12 г, элюируя 0-15% метанолом/ дихлорметаном) с получением желаемого

го продукта (66 мг, который обрабатывали как 57 мг). ЖХ-МС для $C_{15}H_{11}F_3N_4O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=321,3$; найдено 321,1.

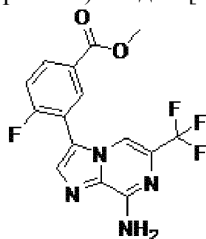
Стадия 2. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

Использовали методику, аналогичную Примеру 53, стадии 2, замещая 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)фенил)этан-1-он в качестве кетона. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 12 г, элюируя 0-15% метанола/дихлорметана) с последующей второй очисткой на препаративной ВЭЖХ на колонке С-18 (рН 2, 30-48% MeCN/0,1% ТФУ (водн.) в течение 12 мин, 60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС для $C_{16}H_{12}F_6N_4O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=391,3$; найдено 391,1.

Пример 57. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

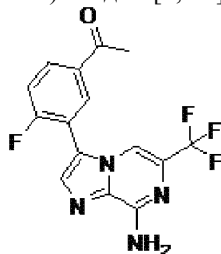


Стадия 1. Метил-3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторбензоат



Использовали процедуру, аналогичную Примеру 56, стадии 1, заменяя (2-фтор-5-(метоксикарбонил)фенил)борную кислоту в качестве борной кислоты для получения желаемого продукта (41 мг, выход 65%). ЖХ-МС для $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=355,3$; найдено 355,1.

Стадия 2. 1-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторфенил)этан-1-он

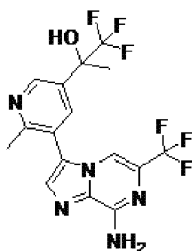


К 0°C раствору этил-3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторбензоата (41 мг, 0,11 ммоль) и O,N-диметилгидроксиламина гидрохлорида (11,1 мг, 0,114 ммоль) в ТГФ (0,8 мл) прибавляли 3,0 М метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (0,2 мл, 0,6 ммоль), и раствор оставили постепенно нагреваться до температуры окружающей среды при перемешивании в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C до гашения насыщенным хлоридом аммония (водн.). Реакционную смесь разбавили этилацетатом (20 мл) и водой (3 мл). Слои разделили, и органический слой промывали водой (2×3 мл), и объединенные водные фазы экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 12 г, элюируя 0-15% метанола/дихлорметана) с получением желаемого продукта (24 мг, выход 75%). ЖХ-МС для $C_{15}H_{10}F_4N_4O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=339,3$; найдено 339,0.

Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

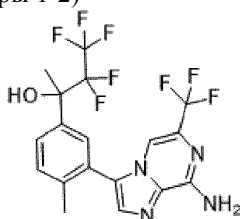
Использовали методику, аналогичную Примеру 56, стадии 2, замещая 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторфенил)этан-1-он в качестве кетона для получения указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=409,3$; найдено 409,1.

Пример 58. 2-(5-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

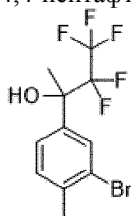


Использовали методику, аналогичную примеру 54, стадий 1-3, заменяя 5-бром-6-метилпиридин-3-ил карбоновую кислоту в качестве исходной карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=406,3$; найдено 406,1.

Примеры 59, 60. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ол (энантиомеры 1-2)

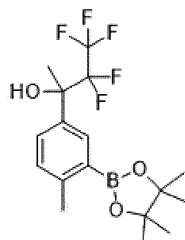


Стадия 1. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ол



К смеси 1-(3-бром-4-метилфенил)этан-1-она (0,10 г, 0,47 ммоль) и (пентафторэтил)триметилсилана (0,098 мл) (ТС1, Т3011) в ТГФ (0,47 мл) при 0°C прибавляли фторид тетрабутиламмония (4 мкл, 4 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Баню 0°C убрали, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь снова охладили до 0°C, и прибавляли дополнительную порцию фторида тетрабутиламмония (0,47 мл, 0,47 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Баню 0°C удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали Et_2O (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (2-20% $EtOAc$ /смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение (78 мг, 50%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,37 (с, 1H), 1,78 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -77,84 (с, 3F), -121,37 (д, $J=280$ Гц, 1F), -123,02 (д, $J=280$ Гц, 1F).

Стадия 2. 3,3,4,4,4-Пентафтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2-ол



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примерам 26-27, стадии 2, замещая 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ол 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-олом. ЖХ-МС для $C_{17}H_{23}BF_5O_3$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=381,2$; найдено 381,1.

Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ол (рацемическая смесь).

Смесь 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амина (пример 4, стадия 6; 15 мг, 0,053 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (8,7 мг, 10,7 ммоль), 3,3,4,4,4-пентафтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2-ола (30 мг, 0,080 ммоль) в ТГФ (0,90 мл) и 1,0 М K_2CO_3 (водн.) (100 мкл, 0,11 ммоль) дегазировали с по-

мощью N_2 в течение 5 мин, а затем нагревали при $80^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, ополаскивали MeOH. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 10, 33-53% MeCN/0,1% NH_4OH (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала рацемическое соединение (14 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,79 (с, 1H), 7,66 (уш. с, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,73 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMCO-d_6$) δ -67,17 (с, 3F), -77,12 (с, 3F), -120,31 (д, $J=270$ Гц, 1F), -122,20 (д, $J=270$ Гц, 1F). ЖХ-МС для $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=455,1$; найдено 455,1.

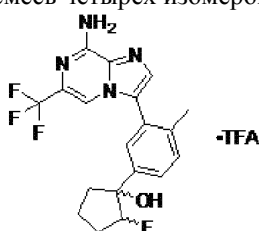
Стадия 4. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ол (энантиомеры 1-2).

Очистка части рацемического соединения стадии 3 с помощью хиральной ВЭЖХ на колонке AM-1 (10% гексан/EtOH, 18 мл/мин) обеспечила пример 59 в виде прозрачного остатка (энантиомер 1; первый элюируемый энантиомер, $t_R=9,96$ мин, 3,4 мг) и пример 60 в виде прозрачного остатка (энантиомер 2; второй элюируемый энантиомер, $t_R=15,7$ мин, 3,5 мг).

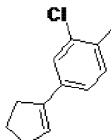
Пример 59 (энантиомер 1): ЖХ-МС для $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=455,1$; найдено 455,2.

Пример 60 (энантиомер 2): ЖХ-МС для $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=455,1$; найдено 455,2.

Пример 61. Трифторацетатная соль 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-фторциклопентан-1-ола (смесь четырех изомеров)

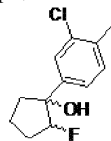


Стадия 1. 2-Хлор-4-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-метилбензол



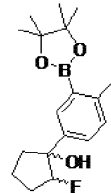
Дегазированная смесь 4-бром-2-хлор-1-метилбензола (0,600 г, 2,92 ммоль, Aldrich 528889), 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,680 г, 3,50 ммоль, Combi-Blocks, PN-2510), Na_2CO_3 (2,0 М раствор, 4,4 мл, 8,8 ммоль) и комплекс дихлорида [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (162 мг, 0,198 ммоль) в MeCN (5 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде до $110^\circ C$ на масляной бане в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разделили между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой с последующим промыванием насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-50% EtOAc в смеси гексанов (520 мг, 92%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 7,17 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,20-6,16 (м, 1H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,59-2,50 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,10-1,96 (м, 2H).

Стадия 2. 1-(3-Хлор-4-метилфенил)-2-фторциклопентан-1-ол (смесь четырех изомеров)



К раствору 2-хлор-4-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-метилбензола (0,050 г, 0,26 ммоль) в MeCN (3 мл) прибавляли H_2O (0,8 мл) и Selectfluor® (0,110 г, 0,311 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе до $80^\circ C$ в течение 5 мин. Ацетонитрил удаляли в вакууме, и смесь разбавили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-30% EtOAc в смеси гексанов, с получением продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости (0,040 г, 67%).

Стадия 3. 2-Фтор-1-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопентан-1-ол (смесь четырех изомеров)

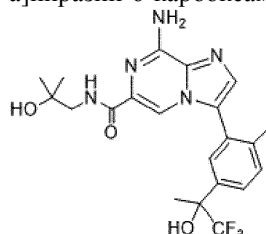


Дегазированную смесь 1-(3-хлор-4-метилфенил)-2-фторциклопентан-1-ола (0,040 г, 0,18 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (89 мг, 0,350 ммоль), ацетата калия (57 мг, 0,58 ммоль), трис-(дибензилиден)ацетон)дипалладия(0) (3,2 мг, 3,5 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенили (6,7 мг, 0,014 ммоль) в диоксане (1,16 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде до 120°C в течение 1,5 ч. Одинаковые количества каждого реагента прибавляли и нагревание продолжали при 120°C в течение 2 дополнительных часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавили EtOAc и фильтровали через картридж 0,5 микрометра, ополаскивали дополнительной порцией EtOAc. Фильтрат промывали водой, с последующей промывкой насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 4. Трифторацетатная соль 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-2-фторциклопентан-1-ола (смесь четырех изомеров).

В микроволновый сосуд загружали 2-фтор-1-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопентан-1-ол (0,056 г, 0,18 ммоль), 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (пример 4, стадия 6; 0,049 г, 0,18 ммоль, AFFINITY, ARI-0167) и ТГФ (3 мл), с последующим прибавлением раствора K₂CO₃ (1,0 М, 0,525 мл, 0,525 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,029 г, 0,035 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, барботируя N₂, и нагревали на масляной бане, которую поддерживали при 90°C в течение 3 ч. Прибавляли дополнительную порцию 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (пример 4, стадия 6; 0,024 г, 0,086 ммоль), раствора K₂CO₃ (1,0 М, 0,2 мл, 0,2 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,011 г, 0,013 ммоль), и реакцию смесь продолжили нагревать при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат разделили между водой и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток разбавили MeCN и H₂O, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ-МС (pH 2) и лиофилизировали с обеспечением продукта в виде ТФУ соли (7 мг, 7%). ЖХ-МС, рассчитано для C₁₉H₁₉F₄N₄O (M+H)⁺: m/z=395,1; найдено 395,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76 (с, 1H), 7,65 (уш. с, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,41 (уш. с, 1H), 4,77 (м, J_{H-F}=52,0 Гц, 1H), 2,37-2,11 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,01-1,75 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -66,8 (с), -73,7 (с), -172,6 - -173,1 (м).

Примеры 62, 63. 8-Амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид (энантиомеры 1-2)



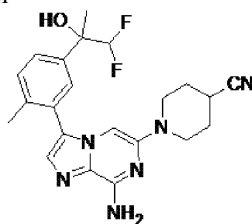
Раствор метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксилата (пример 8, 0,080 г, 0,203 ммоль) в ТГФ (3,38 мл) обрабатывали 1-амино-2-метилпропан-2-олом (0,181 г, 2,03 ммоль) с последующей обработкой триметилалюминия (0,507 мл, 1,01 ммоль) (2 М в толуоле) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали дополнительной порцией триметилалюминия (0,70 мл, 1,40 ммоль) (2 М в толуоле) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили метанолом, и фильтровали через слой Celite. После ополаскивания MeOH (2x) фильтрат концентрировали до масла янтарного цвета. Очистка хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH/ДХМ) дала получить указанное в заголовке соединение в виде маслянистого твердого вещества (26 мг, 28%), которое представляло собой смесь энантиомеров. Рацемическую смесь разделили препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 мм, 5 мкм], элюируя 12% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 18 мл/мин, загружая ~ 8 мг в 800 мкл этанола). Первый пик, который элюировали, имел время удерживания, равное 11,9 мин (пример 62; энантиомер 1). Второй пик, который элюировали, имел время удерживания, равное 16,1 мин (пример 63, энантиомер 2).

Пример 62 (энантиомер 1): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,09 (с, 6H). ЖХ-МС для C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=452,2; найдено: 452,1.

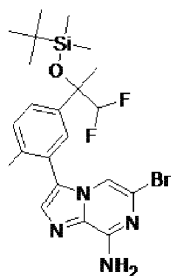
Пример 63 (энантиомер 2): ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,0 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,09 (с, 6H). ЖХ-МС для C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=452,2; найдено: 452,2.

Пример 64. 1-(8-Амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-

а) пиперидин-4-карбонитрил

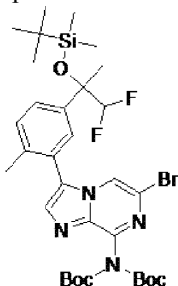


Стадия 1. 6-Бром-3-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифторпропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиперидин-8-амин



К раствору 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиперидин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (406 мг, 1,02 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл) последовательно прибавляли 2,6-лутидин (0,59 мл, 5,1 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (0,70 мл, 3,0 ммоль), и полученный раствор перемешивали в герметично закрытом сосуде при 60°C в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь охладили до 0°C и гасили прибавлением насыщенного раствора хлорида аммония (водн.). Реакционную смесь разбавили EtOAc (30 мл) и последовательно разбавили водой (2×4 мл), 5% LiCl (водн.) (3×4 мл), 50% насыщенным водным раствором хлорида натрия/водой (2×4 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×4 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 40 г, элюируя 0-60% этилацетат/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для C₂₂H₃₀BrF₂N₄OSi (M+H)⁺: рассчитано m/z=511,1, 513,1; найдено 511,1, 513,1.

Стадия 2. Ди-трет-бутил-(6-бром-3-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифторпропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиперидин-8-ил)карбамат



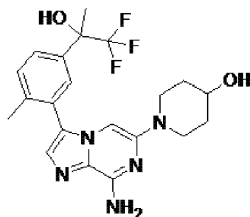
Раствор 6-бром-3-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифторпропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиперидин-8-амина (523 мг, 1,02 ммоль), ди-трет-бутил дикарбоната (0,71 мл, 3,1 ммоль) и DMAP (18 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Прибавляли вторую аликвоту ди-трет-бутилдикарбоната (300 мкл, 1,3 ммоль) и DMAP (9 мг, 0,07 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 ч. Неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash (колонка с силикагелем 40 г, элюируя 0-40% этилацетатом/смесью гексанов) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для C₂₇H₃₈BrF₂N₄O₃Si (M-Вос+2H)⁺: рассчитано m/z=611,2, 613,2; найдено 611,3, 613,3.

Стадия 3. 1-(8-Амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиперидин-4-карбонитрил

Смесь ди-трет-бутил (6-бром-3-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифторпропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиперидин-8-ил)карбамата (19 мг, 0,031 ммоль), пиперидин-4-карбонитрила (10 мг, 0,093 ммоль), трет-бутоксид натрия (11,9 мг, 0,124 ммоль) и tBuXPhos Pd G3 (Aldrich, 76229, CAS [1142811-12-8]) (3,7 мг, 4,7 мкмоль) в диоксане (0,57 мл) дегазировали и несколько раз продували N₂ до того, как подвергли нагреванию при 100°C в герметично закрытом сосуде в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, неочищенную реакционную смесь разбавили этилацетатом (15 мл), фильтровали через слой celite и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворили в ДХМ (2 мл), обрабатывали ТФУ (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Летучие фракции удаляли в вакууме, и неочищенный продукт повторно растворили в MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 2, 10-28% MeCN/0,1% ТФУ (водн.) в течение 12 мин, 60

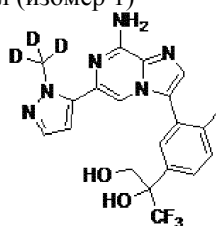
мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для $C_{22}H_{25}F_2N_6O$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=427,2$; найдено 427,3.

Пример 65. 1-(8-Амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиперидин-4-ол

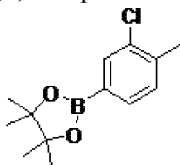


Методику, аналогичную той, которая была описана выше в примерее 64, использовали за исключением того, что исходный материал представлял собой 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол на стадии 1, и амин представлял собой пиперидин-4-ол на стадии 3. ЖХ-МС для $C_{21}H_{25}F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺: рассчитано $m/z=436,2$; найдено 436,3.

Пример 66. 2-(3-(8-Амино-6-(1-(метил- d_3)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (изомер 1)

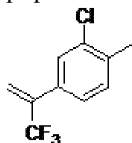


Стадия 1. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



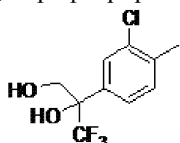
Дегазированная смесь 4-бром-2-хлор-1-метилбензола (12,0 г, 58,4 ммоль, Aldrich), KOAc (17,2 г, 175 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (16,3 г, 64,2 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (2,39 г, 2,92 ммоль) в диоксане (120 мл) нагревали до 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавили EtOAc, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-5% EtOAc в смеси гексанов, с получением продукта в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (12,2 г, 82%). ЖХ-МС, рассчитано для $C_{13}H_{19}BClO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=253,1$; 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 (12,2 г, 48,1 ммоль), 2-бром-3,3,3-трифторпроп-1-ена (11,8 г, 67,4 ммоль, Aldrich), K_2CO_3 (1,0 М в воде, 144 мл, 144 ммоль) и дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (1,69 г, 2,41 ммоль) в ТГФ (300 мл) нагревали в атмосфере N_2 до 65°C в течение 5 ч в 1 л круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разделили между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой с последующим промыванием насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью 100% гексанов с обеспечением продукта в виде светло-желтой маслянистой жидкости (9,75 г, 92%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 5,98 (q, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,79 (к, $J=1,5$ Гц, 1H), 2,42 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -64,93 (с).

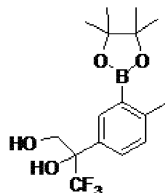
Стадия 3. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол



К раствору 2-хлор-1-метил-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензола (8,10 г, 36,7 ммоль) в ацетоне (75 мл) и воде (75 мл) прибавляли NMO (5,59 г, 47,7 ммоль) и OsO_4 (4% в воде, 14,0 мл, 2,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали

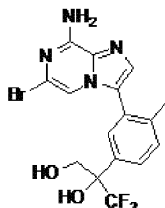
в вакууме для удаления ацетона. Водную смесь экстрагировали тремя порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-50% EtOAc в смеси гексанов (7,02 г, 75%). ЖХ-МС, рассчитано для C₁₀H₁₁ClF₃O₂ (M+H)⁺: m/z=255,0; найдено 255,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,57 (м, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=11,9, 5,8 Гц, 1H), 3,87 (дд, J=10,6, 7,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,92 (т, J=6,6 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) 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



Дегазированную смесь 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (1,00 г, 3,93 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (2,99 г, 11,8 ммоль), KOAc (2,31 г, 23,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,180 г, 0,196 ммоль) и 2-дидциклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (0,374 г, 0,785 ммоль) в диоксане (40 мл) нагревали до 120°C в герметично закрытом сосуде в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавили EtOAc, фильтровали через Celite® и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-40% EtOAc в смеси гексанов (1,16 г, 85%).

Стадия 5. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол



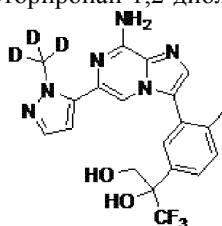
Дегазированную смесь 6-бром-3-идимидазо[1,2-а]пиазин-8-амина (480. мг, 1,42 ммоль, из примера 28, стадии 1), 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола (490. мг, 1,42 ммоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0) (98 мг, 0,085 ммоль) в этаноле (10 мл) и Na₂CO₃ (2,0 М в воде, 1,77 мл, 3,54 ммоль) нагревали до 130°C в микроволновом реакторе в течение 35 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-8% MeOH в ДХМ с обеспечением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,37 г, 61%). ЖХ-МС, рассчитано для C₁₆H₁₅BrF₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=431,0; найдено 431,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,06 (с, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 2,23 (с, 3H).

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкм, загружая: 22,5 мг в 300 мкл EtOH, элюируя с помощью 30% EtOH в смеси гексанов при 20 мл/мин). Время удерживания пика 1: 12,0 мин, время удерживания пика 2: 13,6 мин. пик 1 использовали на стадии 6.

Стадия 6. 2-(3-(8-Амино-6-(1-(метил-d₃)-1H-пиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (изомер 1).

Дегазированную смесь 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (50,0 мг, 0,116 ммоль, пик 1 со стадии 5), 1-(метил-d₃)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиазола (73 мг, 0,35 ммоль, полученный в соответствии с методикой, найденной в Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 55(13), 467-469; 2012) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19 мг, 0,023 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) и K₂CO₃ (1,0 М, 0,29 мл, 0,29 ммоль) нагревали до 95°C в течение 2 ч. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя градиентом от 0-8% MeOH в ДХМ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворили в смеси MeCN/H₂O, заморозили и лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (39 мг, 69%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=436,2, найдено: 436,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,19 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=11,5, 5,8 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=11,6, 5,8 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -75,72 (с).

Пример 67. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(1-(метил-d₃)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (изомер 2)

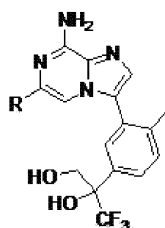


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой примера 66, стадии 6, используя пик 2 из примера 66, стадии 5. Продукт очищали ЖХ-МС (рН 2). ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=436,2, найдено: 436,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 (с, 1H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,97 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,89 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,71 (с), -75,72 (с).

Пример 68.

Соединение в табл. 4 было получено в соответствии с методикой примера 66, используя пик 1 со стадии 5 и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (Ark Pharm) на стадии 6.

Таблица 4

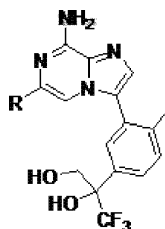





Пример №	Название	R	ЖХ-МС [M+H] ⁺	ЯМР спектры
68	2-(3-(8-амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (получен единичный энантиомер)		434,1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,67 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (уш. с, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,20 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=11,6, 5,8 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=11,6, 5,7 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d ₆) δ -75,81 (с)

Примеры 69-71.

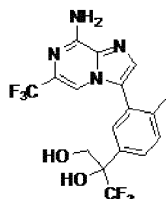
Примеры 69-71 в табл. 5 были получены в соответствии с методикой примера 66, используя рацемическую смесь со стадии 5 и соответствующим образом замещенные сложные эфиры бороновой кислоты или кислоты на стадия 6. Продукты очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2).

Таблица 5



Пример №	Название	R	ЖХ-МС [M+H] ⁺	ЯМР спектры
69	Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (рацемическая смесь)		433,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,13 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (дд, <i>J</i> =8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,64 (д, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (д, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 3,99 (д, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 3,91 (д, <i>J</i> =11,6 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО -d ₆) δ -74,41 (с), -75,67 (с)
70	Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(2-метилтиазол-5-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (рацемическая смесь)		450,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО -d ₆) δ 8,00 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,50 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 3,99 (д, <i>J</i> =11,7 Гц, 1H), 3,91 (д, <i>J</i> =11,6 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО -d ₆) δ -74,81 (с), -75,68 (с)
71	Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(оксазол-5-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (рацемическая смесь)		420,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (дд, <i>J</i> =8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,50 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,98 (д, <i>J</i> =11,7 Гц, 1H), 3,91 (д, <i>J</i> =11,7 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО -d ₆) δ -74,63 (с), -75,77 (с)

Примеры 72, 73. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (изомеры 1-2)



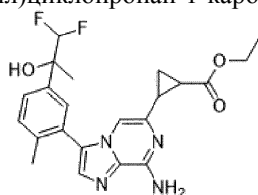
Дегазированную смесь 3,3,3-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1,2-диола (1,00 г, 2,89 ммоль, из примера 66, стадии 4), 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиразин-8-амина (0,812 г, 2,89 ммоль, из примера 4, стадии 6) и аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,472 г, 0,578 ммоль) в ТГФ (30 мл) и K₂CO₃ (1,0 М, 8,67 мл, 8,67 ммоль) нагревали до 90°C в герметично закрытом сосуде в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разделили между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-8% MeOH/ДХМ.

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2×250 мм, 5 мкм, загружая: 54 мг в 1,8 мл, элюируя 15% EtOH в смеси гексанов при 20 мл/мин в течение 30 мин). Время удерживания пика 1: 16,0 мин, время удерживания пика 2: 21,9 мин.

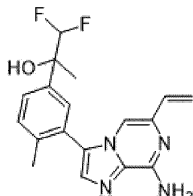
Пик 1 (пример 72): (2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол; изомер 1): (0,20 г, 34%). ЖХ-МС, рассчитано для C₁₇H₁₅F₆N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=421,1; найдено 421,1. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (с, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,61 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,49 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,17 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 3,97 (дд, *J*=11,6, 5,8 Гц, 1H), 3,90 (дд, *J*=11,6, 5,8 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (565 МГц, ДМСО-d₆) δ -66,89 (с), -75,89 (с).

Пик 2 (пример 73): (2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол; изомер 2): ЖХ-МС, рассчитано для $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=421,1, найдено: 421,1.

Примеры 74, 75. Трифторацетатная соль этил-2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата (изомеры 1 и 2)



Стадия 1. 2-(3-(8-Амино-6-винилимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол



В микроволновый сосуд загружали 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1) (0,20 г, 0,50 ммоль) (из примера 29, стадии 3), винилтрифторбората калия (0,19 г, 1,4 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (82 мг, 0,10 ммоль). Прибавляли ТГФ (8,1 мл) и 1,0 М K_2CO_3 (1,4 мл, 1,4 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 5 мин, а затем нагревали при $80^\circ C$ в течение 4 ч. Нагревание продолжили, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавили $EtOAc$ (20 мл) и промывали 50% насыщ. $NaCl$ (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (12-100% $EtOAc$ в ДХМ) дала получить указанное в заголовке соединение в виде красно-коричневого твердого вещества (0,16 г, 92%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (дд, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (явный с, 2H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,46 (дд, J=17, 11 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=17, 1,8 Гц, 1H), 5,73 (т, J=57 Гц, 1H), 5,56 (уш. с, 2H), 5,31 (дд, J=11, 1,8 Гц, 1H), 2,55 (уш. с, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,69 (т, J=1,5 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -129,3 (дд, J=280, 56 Гц), -130,3 (дд, J=280, 57 Гц). ЖХ-МС для $C_{18}H_{19}F_2N_4O$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=345,1; найдено 345,1.

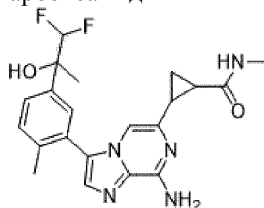
Стадия 2. Трифторацетатная соль этил-2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата (изомеры 1 и 2).

Две реакционные смеси получали параллельно следующим образом: К раствору 2-(3-(8-амино-6-винилимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола (75 мг, 0,22 ммоль) в толуоле (1,4 мл) в 20 мл микроволновом сосуде медленно прибавили раствор этилдиазоацетата (230 мкл, 2,2 ммоль) в толуоле (7,0 мл). Реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение 2,5 дней. Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$ и прибавляли 2-пропанол (1,7 мл, 22 ммоль). После нагревания до комнатной температуры две реакционные смеси объединяли и концентрировали в вакууме и поддерживали давление > 40 мбар. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (рН 2, 28-38% $MeCN/0,1\%$ ТГФУ (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала пример 74 в виде желтого остатка (изомер 1; первый элюируемый, $t_R=3,7$ мин, 39 мг, 33%) и пример 75 в виде смеси белого твердого вещества с металлическим оттенком и желтой маслянистой жидкости (изомер 2; второй элюируемый, $t_R=4,5$ мин, 76 мг, 64%).

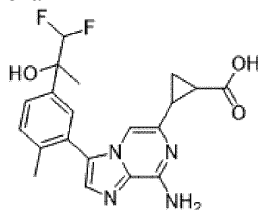
Пример 74 (изомер 1): ЖХ-МС для $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=431,2; найдено 431,1.

Пример 75 (изомер 2): ЖХ-МС для $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=431,2; найдено 431,1.

Пример 76. 2-(8-Амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид



Стадия 1. 2-(8-Амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота



К раствору трифторацетатной соли этил-2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата (8,1 мг, 0,015 ммоль; изомер 2 из примеров 74-75, стадия 2) в 2:1 ТГФ/МеОН (220 мкл) прибавляли 2,0 М NaOH (74 мкл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C, медленно прибавляли 0,5 М HCl (330 мкл, 0,16 ммоль). Смесь экстрагировали CHCl₃ (3×0,5 мл). Органические слои фильтровали через слой Na₂SO₄, объединили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого остатка (6,6 мг). ЖХ-МС для C₂₀H₂₁F₂N₄O₃ (M+H)⁺: рассчитано m/z=403,2; найдено 403,1.

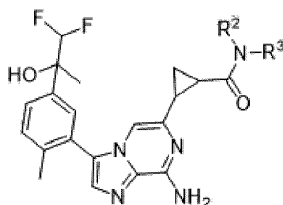
Стадия 2. 2-(8-Амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид.

К смеси метиламина (20 мкл, 0,05 ммоль, 2,0 М в ТГФ), 2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (6 мг, 0,02 ммоль) и гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (8 мг, 0,02 ммоль) в ДМФА (400 мкл) по каплям прибавляли N,N-диизопропилэтиламин (5 мкл, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили МеОН и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 10, 27-41% MeCN/0,1% NH₄OH (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,3 мг, 37%). ЖХ-МС для C₂₁H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=416,2; найдено 416,3.

Примеры 77, 78.

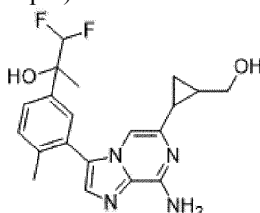
Примеры 77, 78 синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными методикам примера 76, стадии 2, замещая 1-метилпиперазин (пример 77) или 2-амино-2-метил-1-пропанол (пример 78) метиламином. Данные перечислены в табл. 6.

Таблица 6



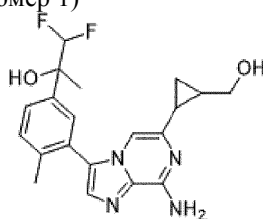
Пример №	Название	-NR ² R ³	ЖХ-МС [M+H] ⁺
77	Трифторацетатная соль 2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропил(4-метилпиперазин-1-ил)метанон		485,2
78	2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид		474,2

Пример 79. 2-(3-(8-Амино-6-(2-(гидрокси-метил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 2)



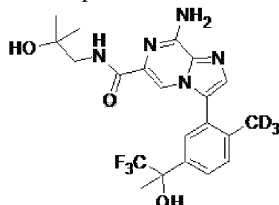
К раствору трифторацетатной соли этил-2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата (2,6 мг, 4,8 мкмоль; изомер 2 из примеров 74-75, стадия 2) в ТГФ (0,25 мл) при 0°C прибавляли литийалюминийгидрид (9,6 мкл, 9,6 мкмоль, 1,0 М в ТГФ). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и реакционную смесь гасили 1,0 М NaOH (50 мкл) с последующим прибавлением Na₂SO₄. При перемешивании в течение 5 мин и нагревании до комнатной температуры, полученную суспензию разбавили MeOH и фильтровали через слой Celite. Очистка с помощью (pH 2, 18-38% MeCN/0,1% ТФУ (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) обеспечила белое твердое вещество (2,1 мг). Данный материал растворили в EtOAc и нейтрализовали путем прибавления 1 М NaOH. После перемешивания в течение 25 мин, органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои фильтровали через слой Na₂SO₄, объединили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного остатка (1,2 мг, 65%). ЖХ-МС для C₂₀H₂₃F₂N₄O₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=389,2; найдено 389,2.

Пример 80. 2-(3-(8-Амино-6-(2-(гидроксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (изомер 1)

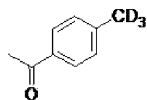


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примеру 79, замещая трифторацетатную соль этил-2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата (изомер 1 из примеров 74, 75, стадии 2) трифторацетатной солью этил-2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата (изомер 2 из примеров 74,75, стадии 2). ЖХ-МС для C₂₀H₂₃F₂N₄O₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=389,2; найдено 389,3.

Пример 81. 8-Амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид

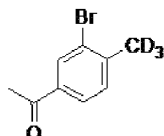


Стадия 1. 1-(4-(Метил-d₃)фенил)этан-1-он



Раствор (4-ацетилфенил)бороновой кислоты (1,00 г, 6,10 ммоль) [Aldrich, 470821], бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (0,108 г, 0,152 ммоль) и фторида цезия (3,24 г, 21,4 ммоль) в ДМФА (10,2 мл) и воды (2,03 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин, обрабатывали иодметаном-d₃ (1,44 мл, 23,2 ммоль) и перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и разбавили водой и этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали (60-70 Торр, баня 25°C) с получением желаемого продукта (546 мг, 65,3%) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H). ЖХ-МС для C₉H₈D₃O (M+H)⁺: m/z=138,1; найдено: 138,1.

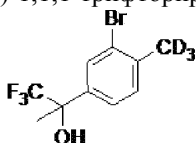
Стадия 2. 1-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)этан-1-он



Суспензию хлорида алюминия (13,6 г, 102 ммоль) в дихлорметане (24 мл) шприцем по каплям обрабатывали 1-(4-(метил-d₃)фенил)этан-1-оном (6,35 г, 46,3 ммоль) в течение 5 мин. Остаточный материал в шприце ополаскивали дихлорметаном (7,0 мл) и по каплям добавляли в реакционную смесь. После первоначальной экзотермической реакции, смеси давали остыть до комн. темп. в течение 3 мин, перемешивали при 35°C в течение 5 мин и обрабатывали бромом (2,38 мл, 46,3 ммоль) по каплям в течение

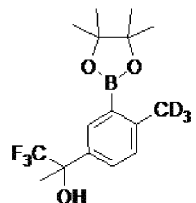
5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин, а затем медленно добавляли в смесь дихлорметана (50 мл), 1 N HCl (100 мл) и льда. Остаточную реакционную смесь промывали смесью дихлорметана/HCl/льда с дополнительным количеством дихлорметана. Смесь нагревали до комнатной температуры (комн. Темп.), и слои разделили. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Промывки гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия содержали продукт, и их объединяли, подкисляли 1 M HCl и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Все органические слои объединили, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желтой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (0% - 15%), дала желаемый продукт (9,08 г, 90,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H). ЖХ-МС для C₉H₇D₃BrO (M+H)⁺: m/z=216,0, 218,0; найдено: 216,0, 218,0.

Стадия 3. 2-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



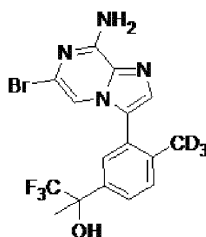
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 1, используя 1-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)этан-1-он в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79-7,72 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 2,41 (уш. с, 1H), 1,76 (с, 3H).

Стадия 4. 1,1,1-Трифтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол



Суспензию бис-(пинаколато)дибора (12,8 г, 50,2 ммоль) и ацетата калия (8,63 мл, 138 ммоль) в диоксане (24 мл) обрабатывали 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-олом (13,3 г, 41,8 ммоль). Остаточный 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол ополаскивали в диоксане (106 мл) и прибавляли к реакционной смеси, которую дегазировали азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь обрабатывали хлоридом бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (1,16 г, 1,67 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 10 мин и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали дополнительной порцией дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (1,16 г, 1,67 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite и ополаскивали ТГФ и этилацетатом. Фильтрат промывали 1:1 водой/насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением коричневой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (0% - 20%) дала желаемый продукт (14,4 г, 84,7%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,43 (уш. с, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,34 (с, 12H). ЖХ-МС для C₁₆H₂₀D₃BF₃O₃ (M+H)⁺: m/z=334,2; найдено: 334,3.

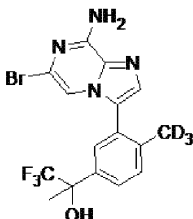
Стадия 5. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (рацемическая смесь)



Раствор 1,1,1-трифтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (14,5 г, 35,6 ммоль) в диоксане (178 мл) обрабатывали 6-бром-3-имидазо[1,2-a]пирозин-8-амином (12,1 г, 35,6 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали аддуктом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (5,81 г, 7,11 ммоль) и дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали 1,0 M карбоната калия в воде

(107 мл, 107 ммоль), дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через целит. Celite ополаскивали этилацетатом и водой. Фильтрат разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением темной маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 5%) и повторно очищали колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (0% -100%) дала желаемый продукт (13,8 г, 92,8%). ЖХ-МС для C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: m/z=418,1, 420,1; найдено: 418,0, 420,0.

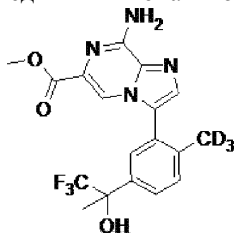
Стадия 6. Второй элюируемый энантиомер 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола



Рацемическую смесь 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола отделяли препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 20% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 20 мл/мин, загружая ~200 мг в 4 мл этанола). Первый пик, который элюировали, имел время удерживания, равное 9,6 мин. Второй пик, который элюировали, имел время удерживания, равное 14,6 мин.

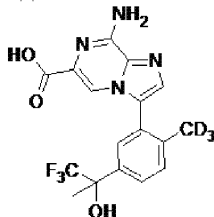
Пик 2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,66-7,59 (м, 2H), 7,59-7,53 (м, 3H), 7,46 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 1,71 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: m/z=418,1, 420,1; найдено: 418,0, 420,0.

Стадия 7. Метил-8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат (получили единичный энантиомер)



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 8, стадии 5, используя 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (пик 2 со стадии 6) в качестве исходного материала. ЖХ-МС для C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=398,1; найдено: 398,3.

Стадия 8. 8-Амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота (получили единичный энантиомер)

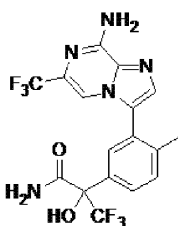


Раствор метил 8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилата (4,49 г, 11,3 ммоль) (единичный энантиомер со стадии 7) в метаноле (113 мл) обрабатывали 1,0 М гидроксида натрия (56,5 мл, 56,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл, затем 20 мл). Объединенные этилацетатные слои экстрагировали дополнительной порцией 1,0 М гидроксида натрия (3×20 мл). Объединенные основные водные слои доводили до pH ~5 лимонной кислотой (7,6 г). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Водный слой разбавили насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением желаемого продукта (4,06 г, 93,8%) в виде коричнево-красного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (уш. с, 2H), 6,66 (с, 1H), 1,71 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=384,1; найдено: 384,2.

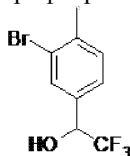
Стадия 9. 8-Амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид.

Раствор 8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновой кислоты (4,06 г, 10,6 ммоль) (единичный энантиомер со стадии 8) в ДМФА (106 мл) обрабатывали 1-амино-2-метилпропан-2-олом (1,44 г, 16,2 ммоль) [Ark Pharm, АК-37803] и НАТУ (6,16 г, 16,2 ммоль) перемешивали в течение 15 мин, обрабатывали триэтиламин (4,43 мл, 31,8 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавили водой (500 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным хлоридом аммония (150 мл), 11% карбоната натрия (150 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением масла янтарного цвета. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 5%) дала желаемый продукт (4,28 г, 89,0%) в виде пены. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14-8,05 (м, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,50 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,23 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,10 (с, 6H). ЖХ-МС для C₂₁H₂₂D₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=455,2; найдено: 455,2.

Пример 82. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид

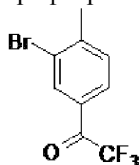


Стадия 1. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол



Раствор 3-бром-4-метилбензальдегида (6,51 г, 32,7 ммоль) [Aldrich, 565334] в тетрагидрофуране (65,4 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали триметил(трифторметил)сианом (6,28 мл, 42,5 ммоль). Желтую смесь обрабатывали 1,0 М фторидом тетрабутиламония в тетрагидрофуране (0,654 мл, 0,654 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение нескольких минут при 0°C. Ледяную баню удаляли, и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охладили обратно до 0°C и обрабатывали водой (6,48 мл, 360 ммоль) и 1,0 М фторида тетрабутиламония в тетрагидрофуране (6,54 мл, 6,54 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Желтую реакцию смесь разбавили насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричнево-красной маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ) в смеси гексанов (от 0% до 50%) дала желаемый продукт (8,42 г, 95,7%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для C₉H₇BrF₃ (M-OH)⁺: m/z=251,0, 253,0; найдено 250,9, 252,8.

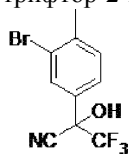
Стадия 2. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-он



Смесь 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (8,41 г, 31,3 ммоль) в дихлорметане (125 мл) при 0°C обрабатывали периодианом Десса-Мартина (19,9 г, 46,9 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали (ротормым испарением с водяной баней, установленной на 30°C) до маслянистого твердого вещества, которое разбавили диэтиловым эфиром (200 мл), что привело к осаждению большего количества твердых веществ. Данную смесь фильтровали через Celite®, и Celite® ополаскивали дополнительным количеством диэтилового эфира (200 мл). Фильтровали промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3×200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением маслянистого твердого вещества. Маслянистое твердое вещество разделили между диэтиловым эфиром (150 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором гид-

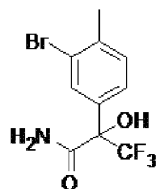
рокарбоната натрия (2×75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (7,93 г, 95,0%) в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $C_9H_7BrF_3O$ (M+H)⁺: m/z=267,0, 269,0; найдено 267,1, 268,9.

Стадия 3. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаннитрил



Раствор 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (7,92 г, 29,7 ммоль) в дихлорметане (29,7 мл) обрабатывали триметилсилилцианидом (8,70 мл, 65,2 ммоль), цианидом калия (0,290 г, 4,45 ммоль) и 18-краун-6 (0,290 г, 1,10 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили на ледяной бане из-за экзотермы после добавления 18-краун-6. Реакционную смесь концентрировали (ротонным испарением с водяной баней, установленной на 28°C) с получением твердого вещества ржавого цвета. Твердое вещество растворили в ТГФ (29,6 мл), охладили до 0°C, обрабатывали 1,8 М HCl (10,9 мл, 19,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (комн. темп.) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавили водой (75 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Повторная концентрация из смеси гексанов дала желаемый продукт (8,70 г, 99,8%) в виде оранжевой маслянистой жидкости, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $C_9H_7BrF_3O$ (M-CN)⁺: m/z=267,0, 269,0; найдено: 266,9, 269,0.

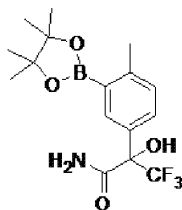
Стадия 4. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (второй элюируемый энантиомер)



Раствор 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаннитрила (8,70 г, 29,6 ммоль) в 1,4-диоксане (59,2 мл) при 0°C обрабатывали концентрированной HCl (9,00 мл, 108 ммоль), которую предварительно охладили на ледяной бане. При перемешивании при 0°C, в реакцию смесь барботировали газообразный HCl в течение 45 мин. Охлаждающую баню удаляли, и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 61 ч. В реакцию смесь барботировали азот в течение 10 мин для удаления некоторого количества HCl, охлаждали до 0°C и разбавили насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), водой (50 мл) и этилацетатом (200 мл). Органический слой отделяли, и водный слой разбавили водой (100 мл) для растворения оставшихся твердых веществ. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (от 0% до 60%) дала рацемический продукт в виде желтого маслянистого твердого вещества. Рацемическую смесь разделили препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 95% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 18 мл/мин, загружая около 100 мг в 2 мл этанола) с получением желаемого второго элюируемого энантиомера (4,50 г, 48,8%) в виде густого желтой маслянистой жидкости. Первый энантиомер, который элюировали, имел время удерживания, равное 4,0 мин. Второй энантиомер, который элюировали, имел время удерживания, равное 5,3 мин.

Второй элюируемый энантиомер: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ (M+H)⁺: m/z=312,0, 314,0; найдено: 312,0, 314,0.

Стадия 5. 3,3,3-Трифтор-2-гидрокси-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид



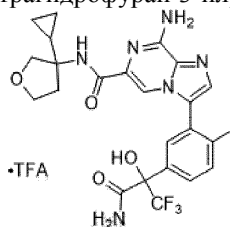
Раствор 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (3,57 г, 11,5 ммоль) (пример 1, стадия 4, второй элюируемый энантиомер) в 1,4-диоксане (57,2 мл) обрабатывали бис-(пинаколато)дибромом (3,49 г, 13,7 ммоль) и ацетатом калия (3,71 г, 37,8 ммоль) и дегазировали азотом в

течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали хлоридом бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,482 г, 0,687 ммоль), дегазировали в течение 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (50 мл), фильтровали через Celite® и ополаскивали дополнительной порцией этилацетата (100 мл). Фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневой пены. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (от 0% до 100%), дала желаемый продукт (3,35 г, 81,5%) в виде густой желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,30 (с, 12H). ЖХ-МС для C₁₆H₂₂BF₃NO₄ (M+H)⁺: m/z=360,2; найдено: 360,1.

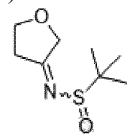
Стадия 6. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.

Раствор 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-8-амина (7,50 г, 26,7 ммоль) и 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид (10,5 г, 29,4 ммоль, Пример 82, стадия 5) в 1,4-диоксане (133 мл) обрабатывали 1,0 М карбоната калия в воде (53,4 мл, 53,4 ммоль), дегазировали азотом 5 мин, обрабатывали аддуктом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (3,27 г, 4,00 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь обрабатывали этилацетатом (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), фильтровали через Celite, и Celite ополаскивали дополнительной порцией этилацетата. Водный слой отделяли из фильтрата и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневой пены. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя MeOH в дихлорметане (от 0% до 10%) дала желаемый продукт в виде красной/коричневой пены, которая не была полностью чистой. Данный материал повторно очищали колоночной флэш-хроматографией, используя MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) дала желаемый продукт в виде оранжевой/коричневой пены, которая не была полностью чистой. Данный материал повторно очищали колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат (содержащий 5% MeOH) в смеси гексанов (от 0% до 100%) с получением желаемого продукта в виде белой пены, которая еще содержала примеси. Данный материал повторно очищали колоночной флэш-хроматографией, используя ацетонитрил (содержащий 5% MeOH) в дихлорметане (от 0% до 100%) с получением желаемого продукта (4,67 г, 40,4%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,71-7,64 (м, 4H), 7,61 (д, J=3,5 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H). ЖХ-МС для C₁₇H₁₄F₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=434,1; найдено: 434,1.

Пример 83. Трифторацетатная соль 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид

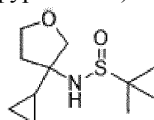


Стадия 1. N-(Дигидрофуран-3(2H)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Раствор дигидрофуран-3(2H)-она (300 мг, 3,48 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (422 мг, 3,48 ммоль) и изопропоксида титана (IV) (1,07 мл, 3,66 ммоль) в ТГФ (5 мл) нагревали до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили EtOAc и вылили в насыщенный водный раствор хлорида натрия. Суспензию фильтровали, и слои разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток использовали без очистки. ЖХ-МС, рассчитано для C₈H₁₆NO₂S (M+H)⁺: m/z=190,1, найдено: 190,1.

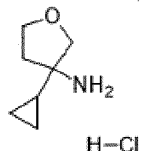
Стадия 2. N-(3-Циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору N-(дигидрофуран-3(2H)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (40 мг, 0,21 ммоль) в толуоле (1 мл) при -78°C прибавляли триметилалюминий (0,12 мл, 0,23 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. В отдельном реакционном сосуде раствор бромциклопропана (60 мкл, 0,75 ммоль) в Et₂O (1,0 мл) при -78°C обрабатывали втор-бутиллитий (0,54 мл, 0,75 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор, содержащий

сульфинамидный комплекс, по канюле по каплям переносили в свежеприготовленный раствор циклопропилития (0,85 мл, 0,63 ммоль) в Et₂O (1 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Слои разделили и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток использовали без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₁H₂₂NO₂S (M+H)⁺: m/z=232,1, найдено: 232,2.

Стадия 3. 3-Циклопропилтетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид



N-(3-Циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (49 мг, 0,21 ммоль) перемешивали в HCl (4M/диоксан) (2 мл)/MeOH (2 мл) в течение 30 мин и концентрировали. Остаточное твердое вещество растирали с эфиром и использовали без очистки. Предполагается, что количественный выход и аналитические данные не собирались.

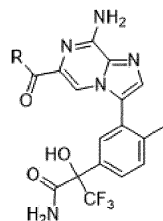
Стадия 4. 8-Амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид, трифторацетат.

К раствору 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоновой кислоты (10 мг, 24 мкмоль), 3-циклопропилтетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида (10 мг, 73 мкмоль) и HATU (11 мг, 29 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) прибавляли DIPEA (13 мкл, 73 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавили MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). ЖХ-МС, рассчитано для C₂₄H₂₆F₃N₆O₄ (M+H)⁺: m/z=519,2; найдено 519,2.

Примеры 84, 85.

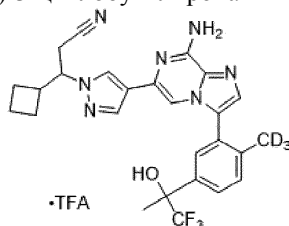
Данные соединения синтезировали в соответствии с методикой, описанной в примере 83, с использованием соответствующего коммерчески доступного амина на стадии 4.

Таблица 7



При мер №	Название	R	ЖХ-МС [M+H] ⁺
84	8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2,3-диметилтетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид, трифторацетат (смесь диастереомеров)		507,2
85	8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид, трифторацетат		561,2

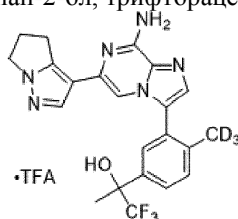
Пример 86. 3-(4-(8-Амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1H-пиазол-1-ил)-3-циклобутилпропаннитрил, трифторацетат



К раствору 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола [пример 81, стадия 5] (10 мг, 24 мкмоль), 3-циклобутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиазол-1-ил)пропаннитрила (10,8 мг, 36 мкмоль, как описано в WO2009064835) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2 мг, 2,4 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) при-

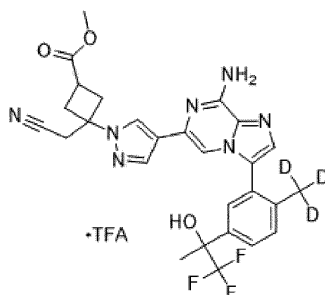
бавляли карбонат натрия (7,6 мг, 72 мкмоль). В реакционную смесь барботировали N_2 и нагревали до $100^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{24}D_3F_3N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=513,2$, найдено: 513,3.

Пример 87. 2-(3-(8-Амино-6-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол, трифторацетат

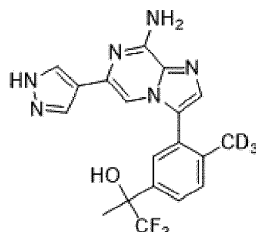


Это соединение получали в соответствии с методикой, идентичной методике, описанной в примерее 86, с использованием 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразола (Augum Pharmatech) вместо 3-циклобутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{19}D_3F_3N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=446,2$, найдено: 446,1.

Пример 88. Метил-3-(4-(8-амино-3-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбоксилат, трифторацетат



Стадия 1. 2-(3-(8-Амино-6-(1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Смесь 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (150 мг, 0,36 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (158 мг, 0,54 ммоль), аддукта $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (14,6 мг, 0,018 ммоль) и карбоната натрия (114 мг, 1,08 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) барботировали N_2 и нагревали до $100^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь разделили между водой и EtOAc, и слои разделили. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/смесь гексанов, затем 0-25% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (предполагали количественный выход). ЖХ-МС, рассчитано для $C_{19}H_{15}D_3F_3N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=406,2$, найдено: 406,2.

Стадия 2. Метил-3-(4-(8-амино-3-(2-(метил- d_3)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбоксилат, трифторацетат.

К раствору 2-(3-(8-амино-6-(1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил- d_3)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (20 мг, 49 мкмоль) в ацетонитриле (1 мл) прибавляли метил-3-(цианометил)циклобутан-1-карбоксилат (37 мг, 0,25 ммоль) и DBU (37 мкл, 0,25 ммоль, как описано в WO2009114512), и реакционную смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавили MeCN, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). ЖХ-МС, рассчитано для $C_{27}H_{24}D_3F_3N_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=557,2$, найдено: 557,2.

Примеры P1-P6.

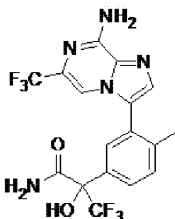
В примерах P1-P6 ниже, pPCA проводили на приборе Bruker D8 Advance ECO XRPD со следующими параметрами: источник излучения представляет собой Cu при $1,5418 \text{ \AA}$, детектор LYNXEYETM и мощность рентгеновского излучения 40 кВ, 25 мА. Порошок образца диспергировали на держателе об-

разца с нулевым фоном. Общие условия измерения были следующими: начальный угол - 3°; стоп угол - 30°; отбор проб - 0,015 град. и скорость сканирования - 2 град./мин.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили на дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instalment, Discovery DSC2500 с автосамплером. Общие условия эксперимента были следующими: 20-300°C при 10°C/мин, поток газообразного азота при 50 мл/мин, с использованием алюминиевого поддона для образца.

Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instrument, TGA5500 с автосамплером при следующих условиях: линейное изменение при 10°C/мин от 25°C до 600°C; поток газообразного азота со скоростью продувки 25 мл/мин; и платиновый поддон для образца.

Пример Р1. Получение и характеристика 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, кристаллической формы I (свободное основание)



В сосуд загружали 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (0,050 г, 0,115 ммоль) и перемешивали при 80°C пока по каплям прибавляли предварительно смешанный раствор 1:2. изопропилацетата (0,676 мл)/гептан (1,34 мл). После прибавления 2 мл твердое вещество полностью не растворилось и некоторое количество осталось на дне сосуда. После того как почти все твердые вещества растворились, на стенках сосуда образовались новые твердые вещества. Больше твердых веществ образовали после перемешивания при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, твердые вещества отфильтровывали и промывали гептаном. Твердые вещества собирали и сушили при пониженном давлении в течение 30 мин с получением 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (форма I) (33,2 мг, 66,4%) в виде белого твердого вещества.

Было подтверждено, что форма I находится в виде кристаллического твердого вещества в соответствии с анализом пРСА. Диаграмма пРСА формы I проиллюстрирована на фиг. 1, а пиковые данные приведены в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Данные пиков пРСА для формы I

2-Тета (°)	Относительная интенсивность (%)
8,2	0,9
8,6	21,5
9,5	34,3
10,3	92,1
10,8	1,0
12,8	1,1
13,0	5,0
13,6	7,8
14,2	4,1
14,9	100
16,5	2,3
17,3	43,8
17,8	22,6

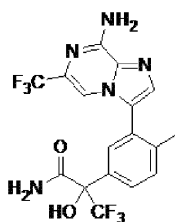
18,1	1,3
19,0	29,9
19,2	49,7
19,5	8,1
19,9	1,6
20,1	25,4
20,4	15,1
20,6	39,6
21,2	16,8
21,5	6,6
21,8	0,6
22,2	26,6
22,5	4,0
23,0	0,8
23,6	3,2
24,0	42,4
24,3	8,2
24,6	4,2
25,6	7,4
25,8	7,6
26,3	4,3
26,8	12,9
27,4	9,9
27,9	4,4
28,2	1,7
28,7	37,4
29,6	1,3

ДСК анализ формы I выявил один пик с начальной температурой 191,9°C и максимумом при 193,2°C. Термограмма ДСК представлена на фиг. 2.

ТГА анализ формы I выявил значительную потерю веса выше 200°C из-за разложения образца. Термограмма ТГА представлена на фиг. 3.

Было подтверждено, что форма I представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример Р2. Получение и характеристика 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, кристаллической формы II (свободное основание)



Приблизительно 100 мг свободного основания 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида растворили в 1 мл изопропилацетата в 4 мл сосуде из прозрачного стекла. К раствору прибавляли 2 мл гептана при перемешивании при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 80°C при перемешивании в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (форма II).

Было подтверждено, что форма II находится в виде кристаллического твердого вещества в соответствии с анализом пРСА. Диаграмма пРСА формы II проиллюстрирована на фиг. 4, а пиковые данные приведены в табл. 9 ниже.

Таблица 9

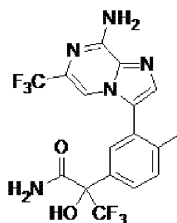
Данные пиков пРСА для формы II	
2-Тета (°)	Относительная интенсивность (%)
9,1	29,8
10,0	2,2
11,1	38,6
12,6	77,6
13,5	24,8
14,1	5,6
15,4	3,6
16,1	24,0
16,9	41,4
18,0	75,7
18,4	35,0
19,0	77,5
19,7	25,5
19,9	19,5
20,1	40,9
20,5	58,2
21,0	1,1
21,4	2,1
21,6	1,3
21,9	100
23,7	29,4
23,8	39,7
25,1	22,5
25,3	33,1
25,8	33,9
26,3	13,6
26,4	3,3
27,3	35,5
28,3	13,2
29,6	15,4

ДСК анализ формы II выявил один пик с начальной температурой 177,2°C и максимумом при 179,7°C. Термограмма ДСК представлена на фиг. 5.

ТГА анализ формы II выявил значительную потерю веса выше 200°C из-за разложения образца. Термограмма ТГА представлена на фиг. 6.

Было подтверждено, что форма II представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример РЗ. Получение и характеристика 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида, кристаллической формы III (свободное основание)



Приблизительно 72 мг свободного основания 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида растворили в 1 мл MeOH в 4 мл сосуде из прозрачного стекла. Раствор выпарили досуха при температуре окружающей среды. Полученное твердое вещество, которое представляет собой сольват MeOH, сушили при 60°C в вакууме с обеспечением 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (форма III).

Было подтверждено, что форма III находится в виде кристаллического твердого вещества в соответствии с анализом пРСА. Диаграмма пРСА формы III проиллюстрирована на фиг. 7, а пиковые данные приведены в табл. 10 ниже.

Таблица 10

Данные пиков ПРСА для формы III

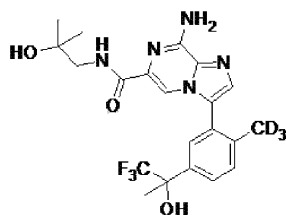
2-Тета (°)	Относительная интенсивность (%)
8,1	10,0
10,6	44,4
12,4	5,0
12,8	6,7
13,5	100
14,2	60,9
15,8	3,3
16,4	25,7
17,1	28,3
17,9	29,1
19,8	7,8
20,3	60,6
20,8	15,8
21,6	2,7
22,3	6,5
22,8	10,9
23,5	10,8
24,1	24,6
24,6	15,0
24,8	18,0
25,2	10,0
25,8	10,8
26,6	13,0
27,5	24,0
28,8	6,8
29,2	4,8
29,8	2,1

ДСК анализ формы III выявил один пик с начальной температурой 134,3°C и максимумом при 143,0°C. Термограмма ДСК представлена на фиг. 8.

ТГА анализ формы II выявил значительную потерю веса выше 200°C из-за разложения образца. Термограмма ТГА представлена на фиг. 9.

Было подтверждено, что форма III представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример Р4. Получение и характеристика 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамида, кристаллической формы I (свободное основание)



В круглодонную колбу загружали 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид (4,60 г, 10,1 ммоль) и изопропилацетат (25,5 мл), которые нагревали при 80°C. Смесь перемешивали при 80°C, и твердые вещества начали образовываться за 5 мин. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Нагревание прекращали, и смесь перемешивали в течение 1 ч при охлаждении до комн. темп. Смесь по каплям обрабатывали гептаном (25,5 мл) из капельной воронки в течение 35 мин и перемешивали при комн. темп. в течение 40 мин. Твердые вещества собирали, промывали смесью 1:1 изопропилацетата/гептана (10 мл) и сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 24 ч с получением 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамида (форма I) (4,16 г, 90,4%).

Было подтверждено, что форма I находится в виде кристаллического твердого вещества в соответствии с анализом ПРСА. Диаграмма ПРСА формы I проиллюстрирована на фиг. 10, а пиковые данные приведены в табл. 11 ниже.

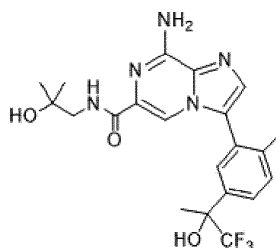
Таблица 11

Данные пиков ПРСА для формы I

2-Тета (°)	Относительная интенсивность (%)
6,2	100
10,4	6,4
11,3	6,0
11,5	3,7
11,9	17,3
12,5	10,1
13,8	3,5
14,4	5,5
15,6	51,0
16,0	55,2
16,7	66,3
16,9	7,5
17,4	2,9
18,3	8,6
18,8	17,1
19,2	1,4
19,9	20,4
20,2	1,4
20,7	24,4
21,0	4,1
21,2	47,0
21,8	3,7
22,3	16,6
23,2	17,0
24,1	12,4
24,4	1,9
24,8	1,7
24,9	0,9
25,3	0,8
25,5	3,9
25,9	1,5
27,0	14,7
27,3	3,4
27,9	5,8
29,1	1,4
29,7	1,2

ДСК анализ формы I выявил один пик с начальной температурой 173,4°C и максимумом при 179,0°C. Термограмма ДСК представлена на фиг. 11. Было подтверждено, что форма I представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример P5. Получение и характеристика 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид, кристаллической формы I (свободное основание)



В круглодонную колбу загружали 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид (энантиомер 2 из примера 2, стадия 8; 184 г, 408 ммоль) и изопропилацетат (950 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры (комн. темп.) и перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Твердые вещества собирали с получением 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-

трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид (форма I, 152 г, 82,8%).

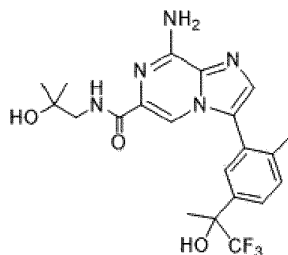
Было подтверждено, что форма I находится в виде кристаллического твердого вещества в соответствии с анализом пРСА. Диаграмма пРСА формы I проиллюстрирована на фиг. 12, а пиковые данные приведены в табл. 12 ниже.

Таблица 12

Данные пиков пРСА для формы I	
2-Тета (°)	Относительная интенсивность (%)
6,2	31,8
9,6	0,6
10,4	8,8
11,4	12,4
11,6	6,7
12,0	15,6
12,4	4,2
12,6	3,9
13,9	6,0
14,4	10,6
15,1	0,5
15,6	100
16,0	26,8
16,7	49,1
16,9	12,6
17,4	2,9
18,3	9,0
18,9	5,4
19,3	4,3
19,9	19,4
20,2	2,6
20,7	68,4
21,0	4,0
21,3	21,9
21,9	5,2
22,3	10,4
22,9	0,6
23,2	29,4
23,8	0,5
24,1	8,9
24,4	1,3
24,8	1,5
25,0	1,1
25,5	8,2
26,0	2,3
27,1	16,8
27,3	2,2
28,0	7,9
29,1	3,0
29,7	0,4

ДСК анализ формы I выявил один пик с начальной температурой 172,2°C и максимумом при 174,2°C. Термограмма ДСК представлена на фиг. 13. Было подтверждено, что форма I представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример Р6. Получение и характеристика 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамида, кристаллической формы II (свободное основание)



В сосуд загружали 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамида (энантиомер 2 из примера 2, стадии 8; 252 мг, 0,559 ммоль) и изопропилацетат (1,25 мл), и твердые вещества медленно растворили. Смесь обрабатывали гептаном (0,35 мл) пока твердые вещества не сохраняются. Смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин и перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Твердые вещества собирали с получением 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамида (форма II, 116 г, 46,0%).

Было подтверждено, что форма II находится в виде кристаллического твердого вещества в соответствии с анализом ПРСА. Диаграмма ПРСА формы II проиллюстрирована на фиг. 14, а пиковые данные приведены в табл. 13 ниже.

Таблица 13

Данные пиков ПРСА для формы II

2-Тета (°)	Относительная интенсивность (%)
4,3	59,1
6,2	0,5
7,4	100
8,6	7,6
11,3	2,1
13,3	34,1
14,7	10,5
14,9	4,1
15,3	58,1
15,5	47,3
17,0	78,5
17,2	41,1
18,1	34,9
18,8	63,6
19,6	15,1
19,8	10,0

20,1	79,7
20,8	0,6
21,4	32,3
22,4	1,5
22,7	6,9
23,5	36,0
24,1	6,8
25,1	6,3
25,8	28,3
26,2	18,0
26,5	13,9
26,9	10
27,3	19,5
27,9	14,6
28,4	3,1
28,6	4,0
29,0	3,9
29,3	3,8
29,6	2,4

ДСК анализ формы II выявил один пик с начальной температурой 161,7°C и максимумом при 165,4°C. Термограмма ДСК представлена на фиг. 15. Было подтверждено, что форма II представляет собой безводную несольватированную кристаллическую форму.

Пример Р7. Получение и характеристика монокристалла 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамидной соли бромистой кислоты (HBr).

Свободное основание 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (98,81 мг) растворили в 2,5 мл метанола в 4 мл сосуде из прозрачного стекла. К раствору прибавляли 42,4 мкл 6 М водного раствора HBr (1,2 экв.) и хорошо перемешивали. Раствор выпаривали при комнатной температуре с получением кристаллов соли HBr.

Данные кристалла: C35 H32 Br2 F12 N10 O5, из метанола, бесцветная, неправильная пластина, ~0,450×0,210×0,060 мм, моноклинная, C2, a=20,055(7) Å, b=10,115(4) Å, c=21,363(8) Å, beta=94,953(7), Vol=4318(3) Å³, Z=4, T=-40°C, масса формулы=1060,52, плотность=1,631 г/см³, μ(Mo)=1,98 мм⁻¹.

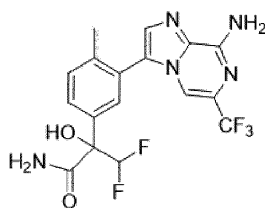
Сбор данных проводился с использованием CCD системы Bruker SMART APEX-II, излучения Mo-Kα, стандартной фокусирующей трубки, мощности анода=50 кВ × 30 мА, расстоянием от кристалла до пластины=5,0 см, 512 × 512 пикселей/кадр, центра луча=(259,19, 253,13), общего количества кадров=2635, осцилляции/кадр=0,50°, экспозиции/кадр=40,1 с/кадр, интеграции SAINT, hkl мин/макс = (-26,26, -12,13, -27,27), ввод данных в shelx=38968, уникальные данные=9756, диапазон два-тета = 4,51-55,43°, полнота в два-тета 55,43=99,60%, R (int-rl)=0,0672, применена коррекция SADABS.

Решение и уточнение: кристаллическая структура была решена с использованием программного пакета XS (Shelxtl) и усовершенствована с использованием программного пакета shelxtl. Уточнение проводилось методом наименьших квадратов в полной матрице на F², коэффициенты рассеяния из Int. Tab. Vol. С табл. 4,2,6,8 и 6,1,1,4, количество данных=9756, количество ограничений=1, количество параметров=584, соотношение данных/параметров=16,71, качество соответствия по F2=1,14, R индексы [I> 4 сигма (I)] R1=0,0648, wR2=0,1560, R индексы (все данные) R1=0,1004, wR2=0,1719, максимальный разностный пик и отверстие=1795 и -0,642 е/Å³, уточненный параметр Флэка=0,038(6). Все атомы водорода были идеализированы с использованием модели "наездника".

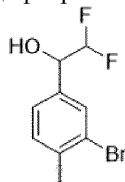
Результаты: этот анализ подтвердил структуру соли бромистой кислоты 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.

Асимметричная ячейка содержит две молекулы 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид, два брома для уравнивания заряда и одну молекулу метанольного растворителя, как проиллюстрировано на фиг. 16А-16В. Энантиомерная настройка основана на параметре Флэка, который уточняется до 0,038(6). Это исследование определило абсолютную конфигурацию в хиральных центрах C15=S- и C35=S-.

Пример 89. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3-дифтор-2-гидроксипропанамид

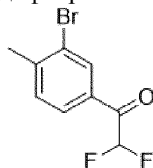


Стадия 1. 1-(3-Бром-4-метилфенил)-2,2-дифторэтан-1-ол



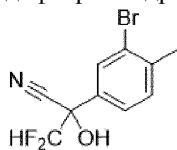
К раствору (дифторметил)триметилсилана (5,1 г, 42 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) при 0°C прибавляли 3-бром-4-метилбензальдегид (4,1 г, 21 ммоль) с последующим прибавлением фторида цезия (0,44 г, 2,9 ммоль). Ледяную баню удаляли, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь охладил до 0°C, прибавляли воду (2,0 мл) и 1,0 М фторид тетра-н-бутиламония в тетрагидрофуране (4,2 мл, 4,2 ммоль). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Желтую реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали Et₂O (150 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NH₄Cl (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла ржавого цвета. Очистка на силикагеле, используя этилацетат/гексан, 0-60% дала желаемое соединение в виде желтой маслянистой жидкости, 3,6 г, 69%. ЖХ-МС, рассчитано для C₉H₈BrF₂ (M-OH)⁺: m/z=233,0, 235,0; найдено: 232,9, 235,1.

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



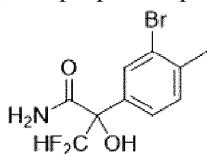
Смесь 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2-дифторэтан-1-ола (3,6 г, 14 ммоль) в дихлорметане (57 мл) при 0°C обрабатывали периодином Десса-Мартина (9,1 г, 22 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,0 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла. Прибавляли Et₂O и наблюдали выпадение осадка. Суспендированную смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Раствор концентрировали до желтой маслянистой жидкости, 2,3 г, 64%. ЖХ-МС для C₉H₈BrF₂O(M+H)⁺ рассчитано для (M+H)⁺: m/z=249,0, 251,0; найдено: 248,9, 251,0.

Стадия 3. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3-дифтор-2-гидроксипропаннитрил



К раствору 1-(3-бром-4-метилфенил)-2,2-дифторэтан-1-она (2,3 г, 9,0 ммоль) в дихлорметане (9,0 мл) в атмосфере N₂ прибавляли триметилсилилцианид (2,7 мл, 20 ммоль), цианид калия (88 мг, 1,4 ммоль) и 18-краун-6 (88 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в атмосфере азота. Твердое вещество растворили в ТГФ (9,0 мл) и охладил до 0°C. Водную HCl (1,8 М, 0,37 мл) прибавляли с перемешиванием при 0°C. Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. К реакционной смеси прибавляли воду (75 мл). Реакционную смесь экстрагировали Et₂O (3×75 мл). Объединенные экстракты Et₂O промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением оранжевой маслянистой жидкости, 2,5 г, 100%.

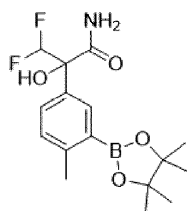
Стадия 4. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3-дифтор-2-гидроксипропанамид



К раствору 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3-дифтор-2-гидроксипропаннитрила (21,5 г, 78 ммоль) в диоксане (156 мл) в атмосфере N₂ при 0°C прибавляли HCl (концентрированная) (24 мл, 284 ммоль) (пред-

варительно охлажденная на ледяной бане). При охлаждении при 0°C, поступающую смесь энергично барботировали газообразным HCl в течение 10 мин. Реакционный сосуд был плотно закрыт. Охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили при 0°C и разбавили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл), водой (10 мл) и EtOAc (250 мл). Слой EtOAc отделяли и промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением коричневой маслянистой жидкости. Масло растворили в CH₂Cl₂ и очищали на колонке с силикагелем, EtOAc/гексан, 0-60%. Фракции продукта концентрировали до желтой маслянистой жидкости, 17 г. Рацемическую смесь разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 85% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 20 мл/мин, загружая около 100 мг в 2 мл этанола) с получением желаемого второго элюируемого энантиомера (8,0 г, 35%) в виде вязкой маслянистой жидкости. Первый элюируемый энантиомер имел время удерживания, равное 4,2 мин. Второй элюируемый энантиомер имел время удерживания, равное 6,4 мин. Второй элюируемый энантиомер: ЖХ-МС, рассчитано для C₁₀H₁₁BrF₂NO₂ (M+H)⁺: m/z =294,0, 296,0; найдено: 294,0, 296,0.

Стадия 5. 3,3-Дифтор-2-гидрокси-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид

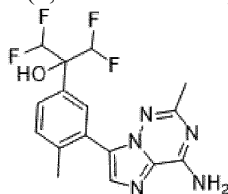


Смесь 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3-дифтор-2-гидроксипропанамид (1,1 г, 3,7 ммоль), (стадия 4, второй элюируемый изомер), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,2 г, 4,5 ммоль), ацетата калия (1,2 г, 12,3 ммоль) и дихлорбис-(трифенилфосфин)палладия(II) (105 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (12 мл) дегазировали в течение 5 мин с помощью N₂. Смесь нагревали при облучении микроволновым излучением при 135°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавили EtOAc и фильтровали через Celite®, ополаскивая EtOAc. Фильтрат концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/смесь гексанов) дала желаемый продукт в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход продукта составляет: 78%, 1,0 г. ЖХ-МС рассчитано для C₁₆H₂₃BF₂NO₄ (M+H)⁺: m/z=342,2; найдено 342,2.

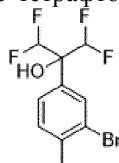
Стадия 6. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3-дифтор-2-гидроксипропанамид.

В сосуд загружали 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (700,0 мг, 2,5 ммоль) и 3,3-дифтор-2-гидрокси-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид (1,1 г, 3,2 ммоль) в ТГФ (12,5 мл). К смеси прибавляли водный раствор карбоната калия (5,0 мл, 5,0 ммоль) и в смесь барботировали N₂ в течение 5 мин. К смеси прибавляли комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (407 мг, 0,50 ммоль) и барботировали N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. Темп., водный слой отделяли. Органический слой выпарили, и остаток сушили в вакууме в течение 2 ч. Неочищенный материал растворили в ДХМ и загрузили на колонку с силикагелем (1% загрузки). Очистка на колонке с силикагелем, используя 0-100% EtOAc в гексане. Выход продукта составил 620 мг, 60%, ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₁₅F₃N₅O₂(M+H)⁺: m/z =416,1; найдено 416,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (с, 1H), 7,67 (м, 4H), 7,61 (с, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,76 (м, 1H), 2,21 (с, 3H).

Пример 112. Трифторацетатная соль 2-(3-(4-амино-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,3,3-тетрафторпропан-2-ола (1,3 ТФУ:1 молекула примера 112)



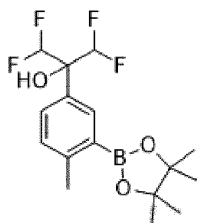
Стадия 1. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1,1,3,3-тетрафторпропан-2-ол



Смесь 3-бром-4-метилбензойной кислоты (0,50 г, 2,3 ммоль), N,N-диметилформамида (9,0 мкл, 0,12 ммоль) и оксалилхлорида (1,6 мл, 3,3 ммоль, 2,0 M в CH₂Cl₂) в CH₂Cl₂ (0,70 мл) перемешивали при

комнатной температуре (комн. темп.) в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в инертной атмосфере. Полученное желтое твердое вещество растворили в безводном MeCN (2,3 мл). Последовательно прибавляли триметил(бромдифторметил)силан (1,1 мл, 7,0 ммоль) (Combi-Blocks, QC-0668), трифенилфосфин (1,5 г, 5,8 ммоль) и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (1,1 мл, 9,3 ммоль). Реакционную колбу снабжали обратным холодильником, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 дней. Реакционную смесь гасили путем добавления водного пиридина (2,3 мл, 9,3 ммоль, 4,0 М). Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комн. темп., реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (10-50% трет-бутилметилового эфира/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединения в виде желтой маслянистой жидкости (0,57 г, 77%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,24-5,87 (м, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,42 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (565 МГц, CDCl₃) δ -130,50 - -131,46 (м), -131,74 - -132,68 (м).

Стадия 2. 1,1,3,3-Тетрафтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол

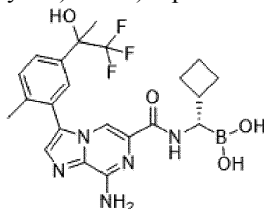


Смесь 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1,3,3-тетрафторпропан-2-ола (78 мг, 0,26 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (79 мг, 0,31 ммоль), ацетата калия (84 мг, 0,86 ммоль) и дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (7 мг, 10 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) дегазировали в течение 5 мин с помощью N₂. Смесь нагревали при облучении микроволновым излучением при 135°C в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, ополаскивали EtOAc. Фильтрат промывали водой, а затем насыщенным водным раствором хлоридом натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для C₁₆H₂₂BF₄O₃ (M+H)⁺: рассчитано m/z=349,2; найдено 349,1.

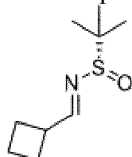
Стадия 3. Трифторацетатная соль 2-(3-(4-амино-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,3,3-тетрафторпропан-2-ола (1,3 ТФУ:1 молекула примера 112).

Смесь 7-бром-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин 2,2,2-трифторацетата (17 мг, 0,053 ммоль) (из примера 2, стадии 5), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (8,7 мг, 11 мкмоль), 1,1,3,3-тетрафтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (30 мг, 0,085 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) и 1,0 М K₂CO₃ (110 мкл, 0,11 ммоль) дегазировали с помощью N₂ в течение 5 мин, а затем нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Na₂SO₄ и Celite®, ополаскивали MeOH. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 2, 21-41% MeCN/0,1% ТФУ (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (14 мг, 54%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,43 (явный т, J=53,9 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (470 МГц, DMSO-d₆) δ -74,78 (с), -129,06 - -131,20 (м), -131,72 - -133,01 (м). ЖХ-МС для C₁₆H₁₆F₄N₅O (M+H)⁺: рассчитано m/z=370,1; найдено 370,1.

Пример 117. ((1S)-(8-Амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамидо)(циклобутилметил)бороновая кислота



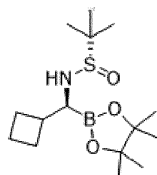
Стадия 1. (S,E)-N-(Циклобутилметил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, 4,1 ммоль) (Aldrich, 513210), циклобутанкарбальдегида (0,37 мл, 4,1 ммоль), и этоксида титана (IV) (1,7 мл, 8,3 ммоль) нагревали при 70°C при облучении

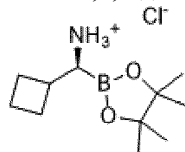
микроволновым излучением в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл) и вылили в насыщенный водный раствор хлорида натрия (1 мл) при быстром перемешивании. После перемешивания в течение 10 мин, полученную суспензию фильтровали через Celite®, и фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (15-45% трет-бутилметилэфир/смесь гексанов) дала получить указанное в заголовке соединение в виде прозрачной жидкости (0,64 г, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,46-3,25 (м, 1H), 2,35-2,12 (м, 4H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,99-1,85 (м, 1H), 1,20 (с, 9H). ЖХ-МС для C₉H₁₈NOС (M+H)⁺: рассчитано m/z=188,1; найдено 188,1.

Стадия 2. (S)-N-((S)-Циклобутил(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



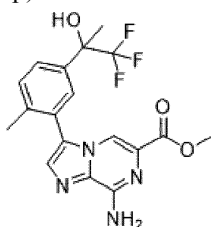
Смесь трициклогексилфосфина тетрафторбората (1,2 мг, 3,2 мкмоль), толуола (53 мкл), водного сульфата меди (II) (110 мкл, 3,2 мкмоль, 30 mM) и бензиламина (1,5 мкл, 0,013 ммоль) быстро перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Прибавляли раствор (S,E)-N-(циклобутилметил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,27 ммоль) в толуоле (480 мкл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и прибавляли бис-(пинаколато)дистор (140 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь быстро перемешивали в течение ночи во время чего ее нагревали до комн. темп. Реакционную смесь разбавили EtOAc и фильтровали через слой деактивированного силикагеля (100:35 SiO₂/H₂O). Фильтровали концентрировали с обеспечением сырого продукта (> 95:5 dr), с которой проводили реакцию без дальнейшей очистки. Не желая быть связанными какой-либо теорией, стереохимию карбинамина определяли по аналогии с предыдущим литературным докладом (см., например, Buesking, A. W.; Vascaanu, V.; Cai, I; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2014, 79, 3671). ЖХ-МС для C₁₅H₃₁BNO₃S (M+H)⁺: рассчитано m/z=316,2; найдено 316,1.

Стадия 3. (S)-Циклобутил(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метанамин гидрохлорид



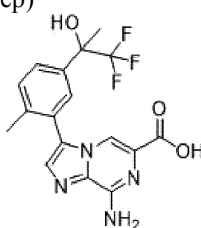
К раствору (S)-N-((S)-циклобутил(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (84 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (1,3 мл) и MeOH (0,10 мл) при 0°C по каплям прибавляли HCl (70 мкл, 0,3 ммоль, 4,0 N в HCl в 1,4-диоксане). После перемешивания 10 мин при 0°C, реакционную смесь нагревали до комн. темп. После перемешивания 1 ч, реакционную смесь концентрировали до около трети от оригинального объема, прибавляли 2:1 гексанов/диэтиловый эфир, осадок собирали фильтрованием. Собранное белое твердое вещество растирали со смесью гексанов/диэтиловым эфиром 2:1 (2x) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (55 мг, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (уш. с, 3H), 2,74-2,59 (м, 1H), 2,59-2,43 (м, 1H), 2,05-1,67 (м, 6H), 1,25 (с, 6H), 1,23 (с, 6H).

Стадия 4. Метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-карбоксилат (единичный изомер)



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примеру 8, стадии 5, замещая второй элюируемый энантиомер 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (из примера 64, стадии 1) 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-олом. ЖХ-МС для C₁₈H₁₈F₃N₄O₃ (M+H)⁺: рассчитано m/z=395,1; найдено 395,1.

Стадия 5. 8-Амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоновая кислота (единичный изомер)

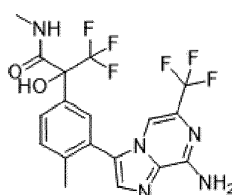


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой эксперимента, аналогичной примеру 81, стадии 8, замещая метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксилат (единичный изомер со стадии 4) метил 8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксилатом. ЖХ-МС для C₁₇H₁₆F₃N₄O₃ (M+H)⁺: рассчитано m/z=381,1; найдено 381,1.

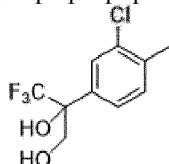
Стадия 6. ((1S)-(8-Амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамидо)(циклобутил)метил) бороновая кислота.

В 1-г мерный сосуд загружали 8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоновую кислоту (15 мг, 0,039 ммоль) (единичный изомер со стадии 5), гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (15 мг, 0,039 ммоль) и гидрохлорид (S)-циклобутил(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метанамина (12 мг, 0,047 ммоль) (со стадии 3). Последовательно прибавляли N,N-диметилформамид (0,40 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (20 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь разбавили MeCN/H₂O и фильтровали. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 6,5, 44-59% MeCN/98 mM NH₄OAc (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала фракции, содержащие желаемое промежуточное соединение боронатного эфира. Данные фракции объединили и концентрировали для удаления MeCN, а полученную водную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка (12 мг). К смеси данного остатка и (2-метилпропил)бороновой кислоты (16 мг, 0,16 ммоль) в 1:1 пентане/метаноле (420 мкл) прибавляли 1,0 N HCl (42 мкл, 0,042 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 23 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали, а затем разбавили MeOH/водой. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 6,5, 28-47% MeCN/98 mM NH₄OAc (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (3,2 мг, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, 5:1 ДМСО-d₆/D₂O) δ 7,68 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,94-1,55 (м, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, 5:1 ДМСО-d₆/D₂O) δ -79,76. ЖХ-МС для C₂₂H₂₆BF₃N₅O₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=492,2; найдено 492,2.

Пример 118. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-метилпропанамид



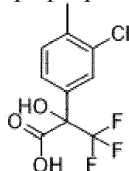
Стадия 1. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол (единичный изомер)



К суспензии AD-mix-α (54 г, 120 ммоль) в воде (100 мл) при 0°C прибавляли раствор 2-хлор-1-метил-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)бензола (8,6 г, 39 ммоль) (из примера 66, стадии 2) в t-BuOH (100 мл). Смесь затем перемешивали при 6°C в течение 46 ч. Реакционную смесь охладили на ледяной бане до 0°C, и прибавляли сульфит натрия (18 г). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. трет-Бутанол удаляли в вакууме, и водную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме. Очистка флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-40% EtOAc в смеси гексанов, дала продукт скальмический продукт в виде бесцветной маслянистой жидкости (8,7 г, 88%). Последовательная очистка хиральной препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenx Lux Amylose-1 (5% EtOH/смесь гексанов, 20 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение, которое дополнительно обогатили

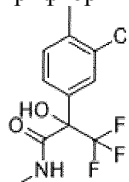
(>98:2 *er*) первым элюируемым энантиомером ($t_R=19,3$ мин). Предполагается, что благодаря использованию AD-mix- α указанное в заголовке соединение преимущественно является (S)-энантиомером (для стереохимического обоснования, *vide supra*). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,0$ 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 2. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановая кислота



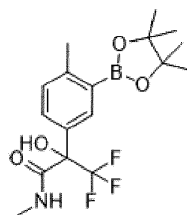
К смеси 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола (единичный изомер) (0,40 г, 1,6 ммоль) (со стадии 1), гидрокарбоната натрия (0,14 г, 1,6 ммоль) и 5% платины на угле (0,31 г, 0,079 ммоль) в воде (11,2 мл) прибавляли одну каплю концентрата пеногасителя А (Aldrich A5633). Смесь затем нагревали при 75°C в течение 2,5 дней в то время, как воздух барботировали через реакционную смесь. После охлаждения до комн. темп., реакционную смесь разбавили водой и фильтровали через Celite®. Celite® ополаскивали водой (3×), и объединенный фильтрат подкисляли до pH 2 путем медленного добавления 1 N H_2SO_4 . Водную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,36 г, 79%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=8,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -75,31. ЖХ-МС для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{O}_3$ (M-H) $^-$: рассчитано $m/z=267,0$; найдено 267,0.

Стадия 3. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-метилпропанамида



К суспензии 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты (0,11 г, 0,398 ммоль) (со стадии 4) в ДХМ (3,6 мл) при 0°C прибавляли оксалилхлорид (0,070 мл, 0,80 ммоль) и одну каплю ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, в течение которых ее медленно прогревали до комн. темп. По каплям прибавляли метиламин (1,0 мл, 12 ммоль, 40 мас.% в воде), и двухфазную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (1-20% МТВЕ/ДХМ) дала получить указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (94 мг, 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,62 (с, 1H), 7,43 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,12 (уш. с, 1H), 4,85 (с, 1H), 2,90 (д, $J=4,9$ Гц, 3H), 2,38 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -74,48. ЖХ-МС для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (M+H) $^+$: рассчитано $m/z=282,0$; найдено 282,0.

Стадия 4. 3,3,3-Трифтор-2-гидрокси-N-метил-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамида



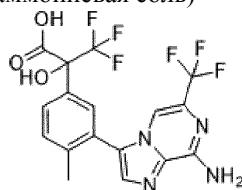
Смесь 2-(3-хлор-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-метилпропанамида (42 мг, 0,15 ммоль) (со стадии 5), бис-(пинаколато)дибора (110 мг, 0,45 ммоль), ацетата калия (88 мг, 0,90 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (11 мг, 0,012 ммоль) и 2-дидецилгексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (23 мг, 0,048 ммоль) (Aldrich 638064) в 1,4-диоксане (1,2 мл) дегазировали с помощью N_2 в течение 3 мин, а затем нагревали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (1-100% МТВЕ/смесь гексанов) дала красно-коричневый остаток (39 мг). Данный материал использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BF}_3\text{NO}_4$ (M+H) $^+$: рассчитано $m/z=374,2$; найдено 374,1.

Стадия 5. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-метилпропанамида

В 1 г мерную колбу загружали 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (14 мг, 0,050 ммоль), 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-метил-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

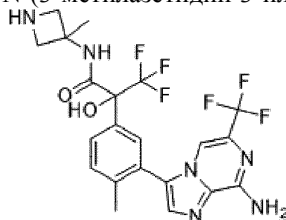
2-ил)фенил)пропанамид (19 мг, 0,050 ммоль) (со стадии 6) и аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (8,14 мг, 9,96 мкмоль). Затем прибавили тетрагидрофуран (0,80 мл) и водный K_2CO_3 (0,10 мл, 0,10 ммоль, 1,0 М). Реакционную смесь дегазировали в течение 4 мин с помощью N_2 , а затем нагревали при $80^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили MeOH/водой и фильтровали. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 2, 37-49% MeCN/0,1% ТФУ (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин), а затем повторная очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 10, 28-41% MeCN/0,1% NH_4OH (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (3,3 мг, 15%). Благодаря использованию AD-mix- α на стадии 1 считается, что указанное в заголовке соединение было обогащено ($> 98: 2$ er) (S)-энантиомером (для стереохимического обоснования, *vide supra*), (S)-2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-метилпропанамидом. ЖХ-МС для $C_{18}H_{16}F_6N_5O_2$ (M+H) $^+$: рассчитано m/z=448,1; найдено 448,1.

Пример 120. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановая кислота (аммониевая соль)



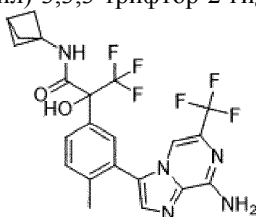
Суспензию 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (0,25 г, 0,58 ммоль) (единичный энантиомер, из примера 82, стадии 6) в 12 N HCl (2,1 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 30 мин. Прибавляли воду (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 1,5 ч. Прибавляли 1,4-диоксан (1,0 мл) и дополнительную порцию 12 N HCl (1,0 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при $80^\circ C$. Реакционную смесь затем концентрировали. Полученные твердые вещества были распределены между водой (20 мл) и 3:1 $CHCl_3/iPrOH$ (20 мл). Органический слой удаляли, и водный слой экстрагировали 3:1 $CHCl_3/iPrOH$ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворили в CH_2Cl_2 и концентрировали с получением 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты в виде красно-коричневого твердого вещества (0,27 г, выход 83%, чистота 77%). Порцию данного материала (8,4 мг) очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 10, 16-30% MeCN/0,1% NH_4OH (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,5 мг, 40%). ЖХ-МС для $C_{17}H_{13}F_6N_4O_3$ (M+H) $^+$: рассчитано m/z=435,1; найдено 435,0.

Пример 128. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-(3-метилазетидин-3-ил)пропанамид

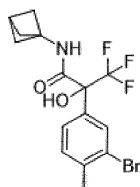


К суспензии 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты (20 мг, 0,046 ммоль) (из примера 120) в CH_2Cl_2 (0,72 мл) при $0^\circ C$ прибавляли оксалилхлорид (46 мкл, 0,092 ммоль, 2,0 М в CH_2Cl_2) и одну каплю N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, во время чего баню $0^\circ C$ медленно нагревали до комн. темп. По каплям прибавляли раствор 3-амино-1-вос-3-метилазетидина (130 мг, 0,69 ммоль) (Advanced ChemBlocks, C-2457) в CH_2Cl_2 (0,25 мл). Баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток растворили в ТФУ (0,36 мл). После перемешивания 1 ч при комн. темп., реакционную смесь по каплям прибавляли к MeOH. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 2, 30-42% MeCN/0,1% ТФУ (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение в виде желтого остатка (2,4 мг, 8,5%). ЖХ-МС для $C_{21}H_{21}F_6N_6O_2$ (M+H) $^+$: рассчитано m/z=503,2; найдено 503,1.

Пример 129. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида

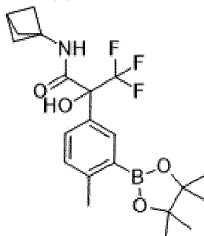


Стадия 1. N-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида



В микроволновый сосуд загружали этил-2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноат (53 мг, 0,16 ммоль) (единичный энантиомер из примера 82, стадии 3) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорид (93 мг, 0,78 ммоль). Сосуд помещали под азот, а затем прибавляли тетрагидрофуран (1,3 мл) и триэтиламин (0,22 мл, 1,6 ммоль). Сосуд помещали на баню 0°C, и по каплям прибавляли триметилалюминий (0,39 мл, 0,78 ммоль, 2 М в толуоле). Реакционную смесь нагревали до комн. темп. Сосуд герметично закрыли, и реакционную смесь нагревали при 80°C. После нагревания в течение 15 мин, реакционную смесь слегка охладили и выпустили газ для сброса давления. Реакционную смесь затем нагревали в течение 2,5 ч при 80°C. Нагревание продолжили, и реакционную смесь насыщ. при комн. темп. в течение 2 дней. Реакционную смесь медленно прибавляли в 1 N HCl (5,5 мл), которую охлаждали до 0°C, что приводило к выделению газа. Водную смесь нагревали до комн. темп. и экстрагировали этилацетатом (3×4 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaHCO₃ (8 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (8 мл). Органический слой затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (1-4% MeOH/CH₂Cl₂) дала получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (50 мг, 84%). ЖХ-МС для C₁₅H₁₆BrF₃NO₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=378,0, 380,0; найдено 378,0, 380,0.

Стадия 2. N-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноат-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамида



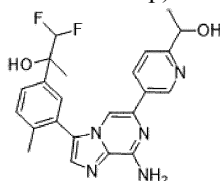
Смесь N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (49 мг, 0,13 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (40 мг, 0,16 ммоль), ацетата калия (45 мг, 0,45 ммоль) и дихлорбис-(трифенилфосфин)палладия(II) (4 мг, 5 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,50 мл) дегазировали в течение 3 мин с помощью N₂. Смесь нагревали при облучении микроволновым излучением при 135°C в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, ополаскивали EtOAc. Фильтрат промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого, воскоподобного твердого вещества. Данный материал использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для C₂₁H₂₈BF₃NO₄ (M+H)⁺: рассчитано m/z=426,2; найдено 426,2.

Стадия 3. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида.

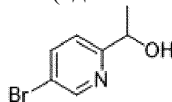
Смесь 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин (14 мг, 0,050 ммоль), N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноат-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамида (28 мг, 0,065 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (8 мг, 10 мкмоль), тетрагидрофурана (0,80 мл) и K₂CO₃ (0,10 мл, 0,10 ммоль, 1,0 М в воде) дегазировали в течение 5 мин с помощью N₂, а затем нагревали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавили MeOH/водой и фильтровали. Очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 2, 42-54% MeCN/0,1% ТФУ (водн.)) в течение 5 мин, 60 мл/мин дала получить указанное в заголовке соединение в виде оранжево-коричневого твердого вещества (3,8 мг, 12%).

ЖХ-МС для $C_{22}H_{20}F_6N_5O_2$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=500,1; найдено 500,1.

Пример 136. 2-(3-(8-Амино-6-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (единичный изомер)

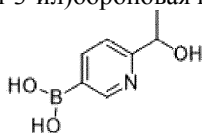


Стадия 1. 1-(5-Бромпиридин-2-ил)этан-1-ол (единичный изомер)



В 200-мл круглодонной колбе растворили 1-(5-бромпиридин-2-ил)этан-1-он (20 г, 0,10 моль) и RuCl (п-кумол)[(S,S)-Ts-DPEN] (0,64 г, 1,0 ммоль) (Aldrich, 703915) в CH_2Cl_2 (0,10 л). Предварительно смешанный раствор муравьиной кислоты (17 мл, 0,43 моль) в триэтиламин (35 мл, 0,25 моль) прибавляли к реакционной смеси. После перемешивания при комн. темп. в течение ночи, полученную смесь разбавили CH_2Cl_2 и вылили в водн. насыщ. Na_2HCO_3 (400 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле дала продукт в виде желтой маслянистой жидкости (20 г, выход 97%, 80% ee). Дополнительная очистка хиральной препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Lux Amylose-1 (3% EtOH/смесь гексанов, 20 мл/мин) дала получить указанное в заголовке соединение в виде единичного изомера, первого элюируемого энантиомера ($t_R=3$ мин). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,04-4,61 (м, 1H), 3,73 (д, J=5,0 Гц, 1H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Стадия 2. (6-(1-Гидроксиэтил)пиридин-3-ил)бороновая кислота (единичный изомер)

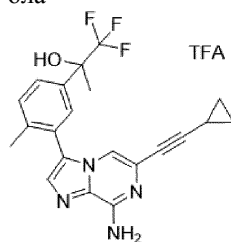


Смесь 1-(5-бромпиридин-2-ил)этан-1-ола (0,50 г, 2,5 ммоль), бис-(пинаколата)дибора (0,75 г, 2,97 ммоль), ацетата калия (0,73 г, 7,4 ммоль) и аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,081 г, 0,099 ммоль) в тетрагидрофуране (6,5 мл) коротко дегазировали с помощью N_2 . Смесь затем нагревали при 140°C при облучении микроволновым излучением в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавили тетрагидрофураном и фильтровали через Celite®, ополаскивая тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали с помощью роторного испарения, а затем помещали в высокий вакуум на 1 ч с указанного в заголовке соединения в виде коричневой маслянистой жидкости, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $C_7H_{11}BNO_3$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=168,1; найдено 168,1.

Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (единичный изомер).

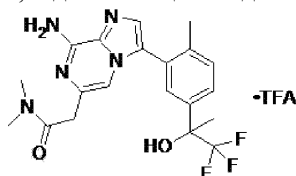
В 3-х горлую 50 мл круглодонную колбу загружали 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (0,54 г, 1,2 ммоль) (из примера 29, стадия 3) и [1,1'-бис-(дихлоргексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,092 г, 0,12 ммоль). Раствор (6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (со стадии 2) в тетрагидрофуране (9,4 мл), а затем прибавляли 1,0 М K_2CO_3 (3,1 мл, 3,1 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, барботируя N_2 через смесь в течение 5 мин, а затем нагревали при кипячении в течение ночи. После охлаждения до комн. темп., реакционную смесь разбавили EtOAc (15 мл) и промывали водой (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали роторным испарением. Полученное коричневое масло затем помещали в высокий вакуум на 1 ч с обеспечением неочищенного продукта в виде коричневого пенистого твердого вещества (1,1 г). Очистка хроматографией на силикагеле (3-25% EtOH/ CH_2Cl_2) и последовательная очистка препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (pH 10, 26-31% MeCN/0,15% NH_4OH (водн.) в течение 5 мин, 60 мл/мин) дала фракции, содержащие желаемый продукт, которые объединили и концентрировали. Полученную водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенные экстракты сушили с Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,26 г, 49%). 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23 (уш. с, 2H), 6,00 (т, J=5,6 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,36 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,5 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMCO-d_6$) -128,9 (дд, J=270, 56 Гц), -129,6 (дд, J=270, 56 Гц). ЖХ-МС для $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=440,2; найдено 440,4.

Пример 162. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(циклопропилэтинил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола

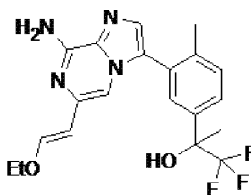


Смесь этинилциклопропана (0,031 мл, 0,36 ммоль), 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (15 мг, 0,036 ммоль), $\text{Ps}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (6 мг, 5 мкмоль), иодида меди(I) (2 мг, 10 мкмоль) и триэтиламина (0,050 мл, 0,36 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) нагревали при 80°C в герметично закрытом сосуде в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и неорганические вещества были тщательно промыты MeOH. Фильтровали концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (23-41% MeCN/0,1% ТФУ (водн.)) в течение 12 мин, 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (M+H)⁺: рассчитано m/z=401,2; найдено 401,2.

Пример 169. Трифторацетатная соль 2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-N,N-диметилацетамида

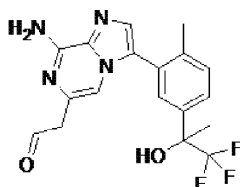


Стадия 1. (E)-2-(3-(8-Амино-6-(2-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



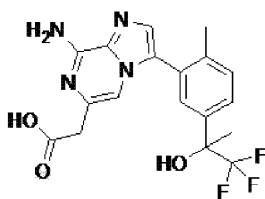
Раствор 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (400 мг, 0,96 ммоль, энантиомер 2) и (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (477 мг, 2,41 ммоль) в ТГФ (12 мл) обрабатывали 1 М водным раствором карбоната калия (2,5 мл) и аддуктом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (157 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Полученную смесь разбавили MeOH и пропускали через слой Celite и концентрировали. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (от 0% до 100%) дала желаемый продукт (250 мг, 0,61 ммоль, 64%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z=407,2; найдено: 407,2.

Стадия 2. 2-(8-Амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)ацетальдегид



Раствор (E)-2-(3-(8-амино-6-(2-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (50 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ/Н₂O (1 мл/ 0,5 мл) обрабатывали 0,5 мл конц. HCl при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученную смесь разбавили EtOAc и гасили насыщ. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (от 0% до 100%) дала желаемый продукт (25 мг, 0,066 ммоль, 55%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z=379,1; найдено: 379,2.

Стадия 3. 2-(8-Амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)уксусная кислота



Раствор 2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)ацетальдегида (40 мг, 0,11 ммоль) в t-BuOH/H₂O/2-метил-2-бутене (1 мл/0,5 мл/0,25 мл) обрабатывали NaClO₂ (50 мг, 0,55 ммоль) и NaH₂PO₄ (50 мг, 0,42 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавили EtOAc/водой. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (от 50% до 100%) дала желаемый продукт (25 мг, 0,063 ммоль, 58%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для C₁₈H₁₈F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=395,1; найдено: 395,2.

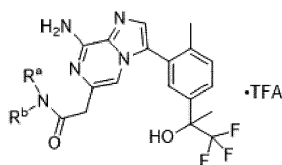
Стадия 4. Трифторацетат 2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-N,N-диметилацетамида.

Раствор 2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)уксусной кислоты (20 мг, 0,051 ммоль) и диметиламина (11 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА/основание Хюнига (1 мл/0,1 мл) обрабатывали NATU (30 мг, 0,079 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин до того, как ее разбавили MeOH (3 мл). Затем фильтровали через картридж. Фильтрат очищали препаративной ЖХ-МС (XBridge C18 колонка, элюируя градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (15 мг, 0,036 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,89 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,89 (с, 6H), 2,21 (с, 3H), 1,73 (с, 3H). ЖХ-МС для C₂₀H₂₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=422,2; найдено: 422,2.

Пример 173.

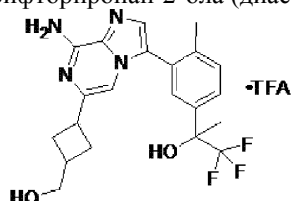
Пример 173 синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными указанным в примере 169, и данные перечислены в табл. 18.

Таблица 18



Пример №	Название	NR ^a R ^b	ЖХ-МС [M+H] ⁺
173	Трифторацетатная соль 2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-1-морфолиноэтанона		464,2

Примеры 207, 208. Трифторацетат 2-(3-(8-амино-6-(3-(гидрокси)метил)циклобутан-1-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (диастереомеры 1-2)

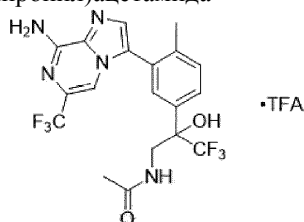


Раствор этил-3-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)циклобутан-1-карбоксилата (17 мг, 0,036 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали LiAlH₄ (10 мг, 0,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч до того, как ее разбавили MeOH (3 мл). Затем фильтровали через картридж. Фильтрат очищали препаративной ЖХ-МС (XBridge C18 колонка, элюируя градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемых продуктов, элюированных в виде двух пиков. Первый элюируемый пик (пример 207, 3 мг, 0,0071 ммоль, 20%) имел время удерживания, равное 4,1 мин. Второй элюируемый пик (пример 208, 4 мг, 0,0094 ммоль, 26%) имел время удерживания, равное 4,3 мин.

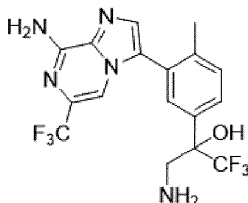
Пример 207. (Диастереомер 1): ЖХ-МС для $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=421,2; найдено: 421,2.

Пример 208. (Диастереомер 2): ЖХ-МС для $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=421,2; найдено: 421,2.

Пример 211. Трифторацетат N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)ацетамида



Стадия 1. 3-Амино-2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

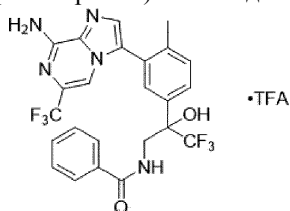


Раствор 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амина (1,06 г, 3,77 ммоль) и 3-амино-1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение 1, 1,00 г, 2,90 ммоль, рацемическое) в диоксане (42,6 мл) прибавляли 1,0 М водный карбонат калия (8,69 мл, 8,69 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,473 г, 0,579 ммоль). Полученную смесь дегазировали барботируя N_2 в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 36 ч до того, как ее разбавили MeOH и пропускали через слой Celite и концентрировали. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (от 0% до 100%) дала желаемый продукт (405 мг, 0,97 ммоль, 33%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $C_{17}H_{16}F_6N_5O$ (M+H)⁺: m/z=420,1; найдено: 420,2.

Стадия 2. Трифторацетатная соль N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)ацетамида.

Раствор 3-амино-2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (5 мг, 0,012 ммоль) и уксусной кислоты (7,2 мг, 0,12 ммоль) в ДМФА/основании Хюнига (1 мл/0,1 мл) обрабатывали НАТУ (10 мг, 0,026 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин до того, как ее разбавили MeOH (3 мл). Затем фильтровали через картридж. Фильтрат очищали препаративной ЖХ-МС (XBridge C18 колонка, элюируя градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,97 (дд, J=14,2, 3,9 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=14,2, 4,9 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,75 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{19}H_{18}F_6N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=462,1; найдено: 462,2.

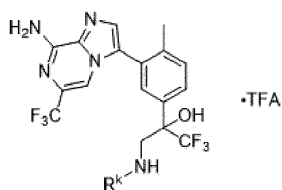
Пример 212. Трифторацетатная соль N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)бензамида



Пример 212 синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными указанным в примере 211, используя бензойную кислоту в качестве исходного материала вместо уксусной кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,71-7,37 (м, 9H), 7,12 (с, 1H), 4,22 (дд, J=14,2, 3,9 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=11,2, 4,9 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{24}H_{20}F_6N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=524,1; найдено: 524,2.

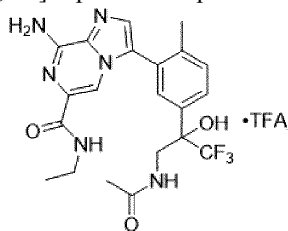
Пример 214.

Пример 214 синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными указанным в примере 212, и данные перечислены в табл. 19.

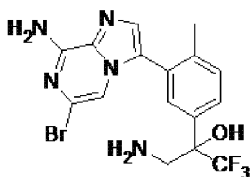


Пример №	Название	NHR ^k	ЖХ-МС [M+H] ⁺
214	Трифторацетатная соль N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2-фторацетамида		480,2

Пример 221. Трифторацетат 3-(5-(3-ацетидамо-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-8-амино-N-этилимидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид

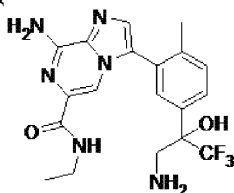


Стадия 1. 3-Амино-2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Раствор 6-бром-3-идимидазо[1,2-а]пиразин-8-амина (305 мг, 0,90 ммоль) и 3-амино-2-(3-(5-амино-6-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиразин-2-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (200 мг, 0,58 ммоль, рацемический) в диоксане/воде (5 мл/ 1 мл) обрабатывали карбонатом натрия (184 мг, 1,74 ммоль) и аддуктом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (24 мг, 0,029 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали при 120°C в течение 2,5 ч. Полученную смесь разбавили MeOH и пропускали через слой Celite и концентрировали. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат (содержащий 5% MeOH) в смеси гексанов (0% - 100%), дала желаемый продукт (103 мг, 41%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для C₁₆H₁₆BrF₃N₅O (M+H)⁺: m/z=430,0; найдено: 430,1.

Стадия 2. 8-Амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-этилимидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид

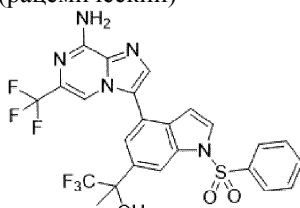


В микроволновый сосуд прибавляли 3-амино-2-(3-(5-амино-6-хлорпиразин-2-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (103 мг, 0,24 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(47,0 мг, 0,058 ммоль), этиламин (2 М в ТГФ, 1,0 мл, 2,0 ммоль), карбонат натрия (61,1 мг, 0,58 ммоль), диоксан (5 мл) и воду (1 мл). Пробирку закрывали крышкой и дегазировали потоком азота в течение 5 мин, а раствор насыщали СО путем барботирования газа через реакционную смесь в течение 10 мин с последующим добавлением дополнительного количества изопропиламина (2 М в ТГФ, 0,4 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавили метанолом и пропускали через слой Celite®. Полученную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией, используя MeOH в CH₂Cl₂ (от 5% до 10%) с получением желаемого продукта (70 мг, 69%) в виде густой желтой пены. ЖХ-МС для C₁₉H₂₂F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=423,2; найдено: 423,2.

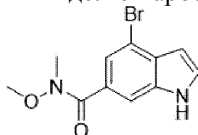
Стадия 3. Трифторацетат 3-(5-(3-ацетиамидо-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-8-амино-N-этилимидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид.

Раствор 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-этилимидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид (5 мг, 11,84 мкмоль) (рацемический) и уксусной кислоты (20 мг, 0,33 ммоль) в ДМФА/основании Хюнига (0,5 мл/ 0,05 мл) обрабатывали HATU (10 мг, 26,32 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч до того, как ее разбавили MeOH (3 мл). Затем фильтровали через картридж. Фильтрат очищали препаративной ЖХ-МС (XBridge C18 колонка, элюируя градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (2,5 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,00 (дд, J=15,0, 7,7 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=15,0, 4,0 Гц, 1H), 3,30 (к, J=7,7 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,04 (т, J=7,7 Гц, 3H); ЖХ-МС для C₂₁H₂₄F₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=465,2; найдено: 465,2.

Пример 224. 2-(4-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (рацемический)

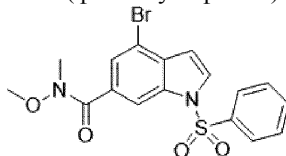


Стадия 1. 4-Бром-N-метокси-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид



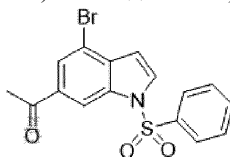
К 4-бром-1H-индол-6-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,2 ммоль, Synthoix B15140), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлориду (0,45 г, 4,6 ммоль) и пиридину (0,84 мл, 10 ммоль) в ТГФ (21 мл) при 0°C прибавляли EDC (0,88 г, 4,6 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение ночи. К реакционной смеси прибавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-100% EtOAc в смеси гексанов, с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 67%). ЖХ-МС для C₁₁H₁₂BrN₂O₂ (M+H)⁺: рассчитано m/z=283,0; найдено 283,0.

Стадия 2. 4-Бром-N-метокси-N-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксамид



К 4-бром-N-метокси-N-метил-1H-индол-6-карбоксамиду (0,93 г, 3,3 ммоль в ДМФА (16,5 мл при 0°C прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 0,63 г, 16 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Прибавляли бензолсульфонилхлорид (0,47 мл, 3,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь вылили в воду, и водную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-50% EtOAc в смеси гексанов, с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39-8,34 (м, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,80 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 6,79 (дд, J=3,6, 0,9 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,42 (с, 3H).

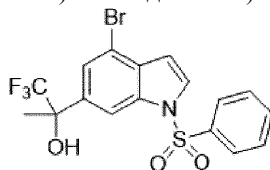
Стадия 3. 1-(4-Бром-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этан-1-он



К 4-бром-N-метокси-N-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксамиду (1,1 г, 2,7 ммоль) в ТГФ (27 мл) при 0°C прибавляли метилмагнийбромид (3,0 M в Et₂O, 2,9 мл, 8,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охладил на ледяной бане, а гасили добавлением воды с последующим прибавлением насыщенного раствора NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×), и объединенные экстракты сушили над

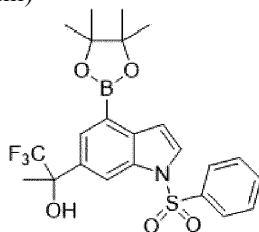
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки, предполагали теоретический выход. ЖХ-МС для C₁₆H₁₃BrNO₃S (M+H)⁺: рассчитано m/z=378,0; найдено 377,9.

Стадия 4. 2-(4-Бром-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (рацемический)



Раствор 1-(4-бром-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этан-1-она (0,20 г, 0,53 ммоль) в сухом ТГФ (1,1 мл) охлаждали до 0°C и прибавляли триметил(трифторметил)силан (0,11 мл, 0,74 ммоль, Combi Blocks QA-3660). Раствор обрабатывали каталитическим количеством TBAF (1,0 М в ТГФ, 0,026 мл, 0,026 ммоль) при 0°C. Через 5 мин ледяную баню убирали, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь снова охладили до 0°C, и прибавляли триметил(трифторметил)силан (0,11 мл, 0,74 ммоль) и TBAF (1,0 М в ТГФ, 0,026 мл, 0,026 ммоль). Через 5 мин охлаждающую баню убирали, и реакционную смесь перемешивали в течение трех ночей. Прибавляли воду, и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-50% EtOAc в смеси гексанов, с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 63%). ЖХ-МС для C₁₇H₁₄BrF₃NO₃S (M+H)⁺: рассчитано m/z=448,0; найдено 447,9.

Стадия 5. 1,1,1-Трифтор-2-(1-(фенилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)пропан-2-ол (рацемический)

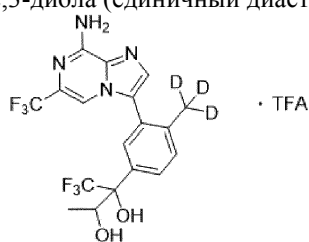


Дегазированную смесь 2-(4-бром-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (0,15 г, 0,34 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,10 г, 0,40 ммоль), ацетата калия (0,11 г, 1,1 ммоль) и дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (9,4 мг, 0,013 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде на масляной бане, поддерживаемой при 120°C в течение 1,5 ч, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-50% EtOAc в смеси гексанов, с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 67%). ЖХ-МС для C₂₃H₂₅BF₃NO₅S (M+H)⁺: рассчитано m/z=496,2; найдено 496,1.

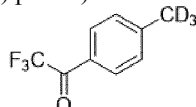
Стадия 6. 2-(4-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (рацемический).

В микроволновый сосуд загружали 1,1,1-трифтор-2-(1-(фенилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)пропан-2-ол (0,030 г, 0,061 ммоль), 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин (26 мг, 0,091 ммоль, Пример 4, стадия 6) и ТГФ (2,0 мл). К раствору прибавляли водн. раствор K₂CO₃ (1,0 М, 0,24 мл, 0,24 ммоль). В реакционную смесь барботировали N₂ и прибавляли аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (9,9 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь барботировали N₂ и нагревали при облучении микроволновым излучением при 120°C в течение 50 мин. Аликвоту реакционной смеси очищали путем последовательной препаративной очистки ВЭЖХ-МС (рН 2 с последующей повторной очисткой при рН 6,5) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 14%). ЖХ-МС для C₂₄H₁₈F₆N₅O₃S (M+H)⁺: рассчитано m/z=570,1; найдено 570,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,89 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 6,71 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,87 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -70,04 (с), -82,17 (с).

Пример 233. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диола (единичный диастереомер, рацемический)

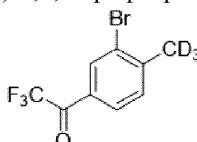


Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-1-(4-(метил-d₃)фенил)этан-1-он



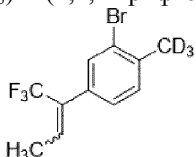
1,4-Дибромбензол (10,0 г, 42,4 ммоль, Aldrich) в ТГФ (94 мл) и Et₂O (94 мл) при -78°C по каплям обрабатывали н-бутиллитием (1,6 М в смеси гексанов, 26,5 мл, 42,4 ммоль). Затем прибавляли этил-2,2,2-трифторацетат (6,02 г, 42,4 ммоль, Aldrich T5521), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Прибавляли дополнительную порцию н-бутиллития (1,6 М в смеси гексанов, 26,5 мл, 42,4 ммоль), а после перемешивания в течение 10 мин прибавляли иодметан-d₃ (6,76 г, 46,6 ммоль, Aldrich 176036). После перемешивания в течение 30 мин, прибавляли предварительно охлажденный раствор HCl (12,5 мл) в EtOH (6,25 мл). Реакционную смесь затем вылили в 2,0 N HCl (250 мл). Слои разделили, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (д, J=1,1 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -71,33 (с).

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



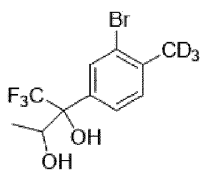
Раствор 2,2,2-трифтор-1-(4-(метил-d₃)фенил)этан-1-она (7,20 г, 37,7 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) медленно прибавляли по каплям к смеси AlCl₃ (11,0 г, 82,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (25 мл). Реакционную смесь затем нагревали при 35°C в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси по каплям прибавляли бром (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, реакционную смесь гасили, медленно выливая реакционную смесь в смесь предварительно охлажденного ДХМ и 1,0 N HCl. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO₃, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (9,9 г, 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28-8,22 (м, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -71,50 (с).

Стадия 3. (E)- И (Z)-2-бром-1-(метил-d₃)-4-(1,1,1-трифторбут-2-ен-2-ил)бензол



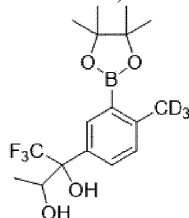
Бромид этилтрифенилфосфония (0,86 г, 2,3 ммоль) суспендировали в ТГФ (4,1 мл), и смесь охлаждали до 0°C. По каплям прибавляли н-бутиллитий (1,6 М в смеси гексанов, 1,4 мл, 2,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. По каплям прибавляли раствор 1-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (0,50 г, 1,9 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) и удаляли охлаждающую баню. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью 100% гексанов, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси 1,3:1 изомеров олефина (0,51 г, 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (д, J=1,3 Гц, 1H, основной изомер), 7,45 (д, J=1,3 Гц, 1H, минорный изомер), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H, минорный изомер), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 1H, основной изомер), 7,17-7,13 (м, 1H, основной изомер), 7,11 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H, минорный изомер), 6,60-6,52 (м, 1H, минорный изомер), 6,19-6,11 (м, 1H, основной изомер), 2,05 (дк, J=7,5, 3,0 Гц, 3H, основной изомер), 1,70 (дк, J=7,3, 2,6 Гц, 3H, минорный изомер).

Стадия 4. 2-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диол (выделено два диастереомера, каждый в виде рацемата)



К раствору 2-бром-1-(метил-d₃)-4-(1,1,1-трифторбут-2-ен-2-ил)бензола (0,50 г, 1,8 ммоль, смеси (E)- и (Z)- изомеров со стадии 3) в ацетоне (6,0 мл) и воде (6,0 мл) прибавляли N-метилморфолин N-оксид (0,27 г, 2,3 ммоль), тетраоксид осмия (4% в воде, 0,68 мл, 0,11 ммоль) и метансульфонамид (0,17 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем при 50°C в течение 4,5 ч, затем при 60°C в течение 1,5 ч, затем снова при температуре окружающей среды в течение ночи. Один изомер олефина реагировал медленнее, чем другой, и его поглощение было неполным. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разделили между EtOAc и водой. Слои разделили и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией с элюированием с градиентом 0-30% EtOAc в смеси гексанов обеспечила частичное разделение диастереомеров. Пик 1 (первый диастереомер для элюирования): 40 мг, пик 2 (второй диастереомер для элюирования): 180 мг. Смешанные фракции объединили: 150 мг. Общий выход: 370 мг, 66%. Пик 1 использовали на стадии 5.

Стадия 5. 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 (единичный диастереомер, рацемический)

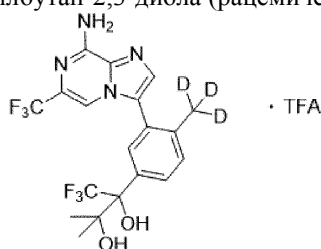


Смесь 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диола (0,040 г, 0,13 ммоль, пик 1 со стадии 4), бис-(пинаколато)дибора (58 мг, 0,23 ммоль), ацетата калия (37 мг, 0,38 ммоль) и хлорида трифенилфосфинпалладия (5,3 мг, 7,6 мкмоль) в ТГФ (0,8 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде на масляной бане, поддерживаемой при 120°C в течение 2 ч, затем реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили EtOAc, фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-20% EtOAc в смеси гексанов, с получением указанного в заголовке соединения (0,030 г, 65%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₂₅D₃BF₃NO₄ (M+NH₄)⁺: m/z=381,2, найдено: 381,2.

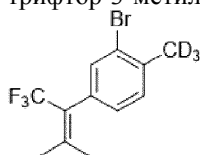
Стадия 6. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диол (единичный диастереомер, рацемический).

Смесь 1,1,1-трифтор-2-(4-(метил-d₃)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2,3-диола (0,030 г, 0,083 ммоль), 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин (23 мг, 0,083 ммоль, Пример 4, стадия 6) и аддукта дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (14 мг, 0,017 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и воды, раствора K₂CO₃ (1,0 М, 0,25 мл, 0,25 ммоль) дегазировали, барботируя N₂. Реакционную смесь нагревали при 120°C при облучении микроволновым излучением в течение 35 мин. Прибавляли дополнительную порцию 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин (4,6 мг, 0,017 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 120°C при облучении микроволновым излучением в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили MeCN и MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ-МС (pH 2) с получением указанного в заголовке соединения (7,7 мг, 17%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₁₄D₃F₆N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=438,1, найдено: 438,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 (с, 1H), 7,67 (уш. с, 2H), 7,61-7,51 (м, 3H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 0,85 (д, J=6,3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -67,05 (с), -72,49 (с), -74,42 (с).

Пример 235. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2,3-диола (рацемическая)

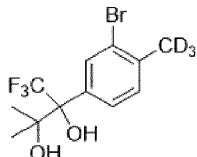


Стадия 1. 2-Бром-1-(метил-d₃)-4-(1,1,1-трифтор-3-метилбут-2-ен-2-ил)бензол



Следовали методике из примера 233, стадии 3, используя иодид изопропилтрифенилфосфония вместо бромид этилтрифенилфосфония, с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 2,08 (к, J=2,5 Гц, 3H), 1,66 (к, J=2,3 Гц, 3H).

Стадия 2. 2-(3-Бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2,3-диол (рацемический)

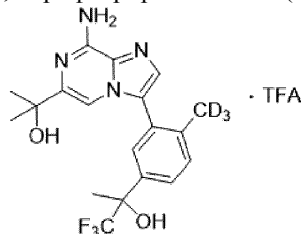


К раствору 2-бром-1-(метил-d₃)-4-(1,1,1-трифтор-3-метилбут-2-ен-2-ил)бензола (190 мг, 0,64 ммоль) в ацетоне (3,0 мл) и воде (3,0 мл) прибавляли N-метилморфолин N-оксид (160 мг, 1,4 ммоль) с последующим прибавлением тетраоксида осмия (4% в воде, 0,64 мл, 0,10 ммоль) и метансульфонамида (120 мг, 1,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в герметично закрытом сосуде в течение 5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разделили между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 0-30% EtOAc в смеси гексанов, с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 1,63 (к, J=1,7 Гц, 3H), 1,01 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -70,81 (с).

Стадия 3. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2,3-диол, трифторацетатная соль (рацемический).

Следовали методике из примера 233, стадий 5 и 6, используя 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2,3-диол (рацемический) вместо 2-(3-бром-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диола. ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₆D₃F₆N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=452,2, найдено: 452,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 2H), 7,66 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,27 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -69,90 (с), -70,50 (с), -77,28 (с).

Пример 253. Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (единичный энантиомер)



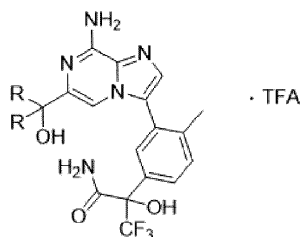
К метил 8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилату (0,020 г, 0,050 ммоль, из примера 81, стадии 7) в ТГФ (1,0 мл) при 0°C прибавляли метилмагнийбромид (3,0 М в диэтиловом эфире, 0,12 мл, 0,35 ммоль). Через 1,5 ч при 0°C реакционную смесь гасили прибавлением по каплям воды (1,0 мл). Реакционную смесь разбавили MeOH и фильтровали. Очистка препаративной ВЭЖХ-МС (рН 2) обеспечила указанное в заголовке соединение (9,0 мг, 35%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₉D₃F₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=398,2, найдено: 398,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93 (с, 1H), 7,69 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц,

1H), 7,23 (с, 1H), 6,70 (уш. с, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,45 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,23 (с), -79,75 (с).

Пример 255.

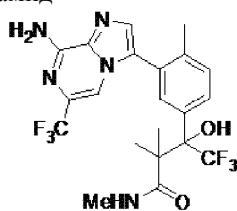
Пример 255 синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными примеру 253, используя этил-8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилат (пример 288), стадия 1)) вместо метил-8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилата в качестве исходного материала и подходящего реактива Гриньяра. Данные перечислены в табл. 20.

Таблица 20

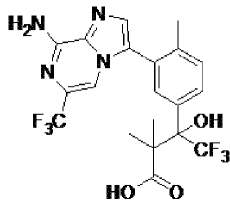


Пример №	Название	R	ЖХ-МС [M+H] ⁺
255	Трифторацетатная соль 2-(3-(8-амино-6-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (единичный энантиомер)	Me	424,2

Пример 262. 3-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-N,2,2-триметилбутанамид



Стадия 1. 3-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-2,2-диметилбутановая кислота

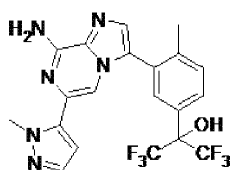


Раствор метил-3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-2,2-диметилбутаноата (0,261 г, 0,532 ммоль) в метаноле (1,77 мл) и тетрагидрофуране (1,77 мл) при 0°C обрабатывали по каплям 1,0 М гидроксидом натрия в воде (1,60 мл, 1,60 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавили 1,0 М HCl (2,13 мл, 2,13 ммоль), водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,247 г, 97,2%) в виде белого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для C₂₀H₁₉F₆N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=477,1; найдено: 477,1.

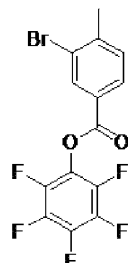
Стадия 2. 3-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-N,2,2-триметилбутанамид.

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 76, стадии 2, используя 3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-2,2-диметилбутановую кислоту вместо 2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15-8,05 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,72-7,61 (м, 4H), 7,58 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,62 (д, J=4,3 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,01 (с, 3H). ЖХ-МС для C₂₁H₂₂F₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=490,1; найдено: 490,1.

Пример 264. 2-(3-(8-Амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

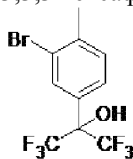


Стадия 1. Перфторфенил-3-бром-4-метилбензоат



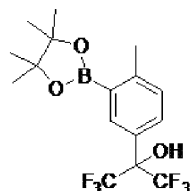
Раствор 3-бром-4-метилбензойной кислоты (0,750 г, 3,49 ммоль) [Combi-Blocks, CA-5008] в тетрагидрофуране (12,9 мл) обрабатывали 2,3,4,5,6-пентафторфенолом (0,719 г, 3,91 ммоль) с последующим прибавлением N,N'-дициклогексилкарбодиимида (0,813 г, 3,94 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердых веществ, которые промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали до красно-коричневого твердого вещества. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (0% - 30%), дала желаемый продукт (1,29 г, 97,0%) в виде красно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС для $C_{14}H_7BrF_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=381,0, 383,0; найдено 380,9, 382,9.

Стадия 2. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



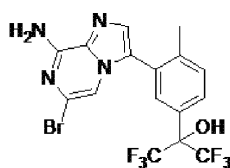
Раствор перфторфенил-3-бром-4-метилбензоата (0,737 г, 1,93 ммоль) в толуоле (9,67 мл) при 0°C обрабатывали триметил(трифторметил)сианом (2,00 мл, 13,5 ммоль) с последующим прибавлением 1,0 М раствора фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,677 мл, 0,677 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением красно-коричневого маслянистого твердого вещества. Маслянистое твердое вещество растворили в тетрагидрофуране (9,67 мл), обрабатывали 6,0 М HCl (4,83 мл, 29,0 ммоль) и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением красно-коричневого маслянистого твердого вещества. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя МТВЕ в смеси гексанов (0% - 50%), дала желаемый продукт (578 мг, 88,7%) в виде желтой маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H).

Стадия 3. 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 2, используя 2-(3-бром-4-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{16}H_{20}BF_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=385,1; найдено 385,1.

Стадия 4. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

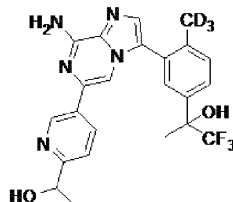


Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 28, стадии 2, используя 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол вместо 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=469,0, 471,0$; найдено: 469,0, 471,0.

Стадия 5. 2-(3-(8-Амино-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол.

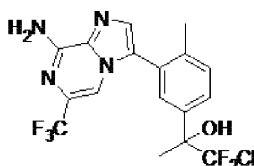
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 10, используя 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол вместо 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол вместо (2-(гидроксиетил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 7,81-7,65 (м, 3H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 6,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{20}H_{17}F_6N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=471,1$; найдено: 471,1.

Пример 267. 2-(3-(8-Амино-6-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

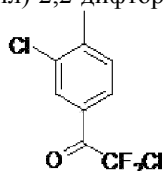


Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 10, используя 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (из примера 81, стадия 6) вместо 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола и (6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (единичный изомер из примера 136, стадия 2) вместо (2-(гидроксиетил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,70-7,59 (м, 3H), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,75 (к, J=6,5 Гц, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС для $C_{22}H_{20}D_3F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=461,2$; найдено: 461,2.

Пример 268. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1-хлор-1,1-дифторпропан-2-ол

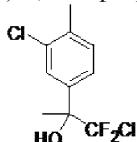


Стадия 1. 2-Хлор-1-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторэтан-1-он



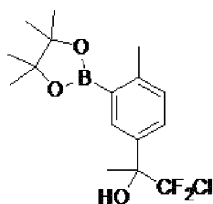
Раствор 2-хлор-4-иод-1-метилбензола (0,561 г, 2,22 ммоль) в диэтиловом эфире (4,94 мл) при -78°C обрабатывали бутиллитием (2,5 М в смеси гексанов) (0,933 мл, 2,33 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали этилхлоридфторацетатом (0,338 мл, 2,67 ммоль), нагревали медленно до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония при 0°C и разбавили диэтиловым эфиром и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,45 г, 84,7%) в виде желтой маслянистой жидкости, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС для $C_9H_7Cl_2F_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z=239,0, 241,0$; найдено: 239,0, 241,0.

Стадия 2. 1-Хлор-2-(3-хлор-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол



Раствор 2-хлор-1-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторэтан-1-она (0,598 г, 2,50 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) при 0°C по каплям прибавляли обрабатывали метилмагнийбромидом (3,0 М в диэтиловом эфире) (1,67 мл, 5,00 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям гасили насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл). Полученную смесь разбавили водой (20 мл) для растворения всех твердых веществ и экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением красновато-коричневой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя диэтиловый эфир в смеси гексанов (0% -50%), дала желаемый продукт (465 мг, 72,9%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $C_{10}H_9Cl_2F_2$ (M-OH)⁺: m/z=237,0, 239,0; найдено: 237,1, 238,9.

Стадия 3. 1-Хлор-1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 61, стадии 3, используя 1-хлор-2-(3-хлор-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол вместо 1-(3-хлор-4-метилфенил)-2-фторциклопентан-1-ола в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{16}H_{23}BClF_2O_3$ (M+H)⁺: m/z=347,1; найдено 347,1.

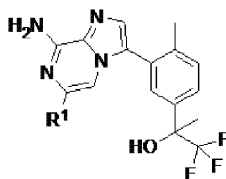
Стадия 4. 2-(3-(8-Амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1-хлор-1,1-дифторпропан-2-ол.

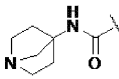
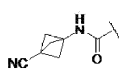
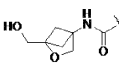
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 7, используя 3-бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин вместо 7-бром-2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин и 1-хлор-1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол вместо 1,1,1-трифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (с, 1H), 7,70-7,61 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,75 (с, 3H). ЖХ-МС для $C_{17}H_{15}ClF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z=421,0; найдено: 421,0.

Примеры 277-279.

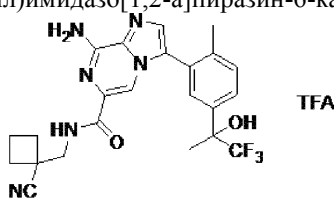
Примеры 277-279 синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными тем, что приведены в примере 283 (способ В). Данные перечислены в табл. 21.

Таблица 21

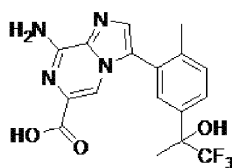


При мер №	Название	R ¹	Способ	ЖХ-МС [M+H] ⁺	ЯМР спектры
277	Трифторацетатная соль 8-амино-N-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид		В	475,1	
278	Трифторацетатная соль 8-амино-N-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид		В	471,1	
279	Трифторацетатная соль 8-амино-N-(1-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид		В	492,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,74 (с, 1H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,04 (дд, J=4,3, 1,6 Гц, 2H), 1,81 (дд, J=4,3, 1,7 Гц, 2H), 1,71 (с, 3H).

Пример 283. Трифторацетатная соль 8-амино-N-((1-цианоциклобутил)метил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид



Стадия 1. 8-Амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота



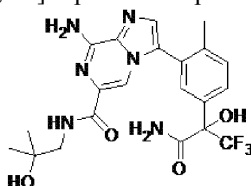
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 81, стадии 8, используя метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат вместо метил-8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ими-

дазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=381,1; найдено: 381,1.

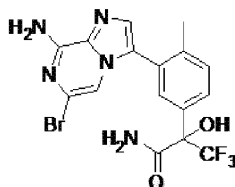
Стадия 2. Трифторацетатная соль 8-амино-N-((1-цианоциклобутил)метил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид.

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 81, стадии 9, используя 8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоновую кислоту вместо 8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоновой кислоты и 1-(аминометил)циклобутан-1-карбонитрил вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола в качестве исходных материалов. ЖХ-МС для $C_{23}H_{24}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=473,2; найдено: 473,1.

Пример 284. 8-Амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид



Стадия 1. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 28, стадии 2, используя 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид (пример 82, стадия 5) вместо 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{16}H_{14}BrF_3N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=444,0, 446,0; найдено: 444,1, 446,1.

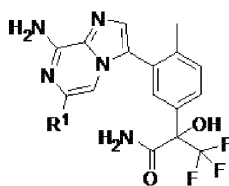
Стадия 2. 8-Амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид.

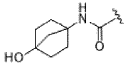
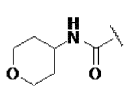
В микроволновом сосуде растворили 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (0,010 г, 0,023 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (0,020 г, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (0,375 мл) и обрабатывали триэтиламино (0,013 мл, 0,090 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали аддуктом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (3,68 мг, 4,50 мкмоль) и дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин. Сосуд закрывали и раствор насыщали СО путем барботирования газа через реакционную поверхность в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., растворили в метаноле и деионизированной воде и пропускали через фильтр 0,45 мкм. Фильтрат очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge® C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (6,30 мг, 58,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27-8,02 (м, 1H), 7,77 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 3H), 7,66 (д, J=2,1 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (уш. с, 2H), 3,23 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,10 (с, 6H). ЖХ-МС для $C_{21}H_{24}F_3N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=481,2; найдено: 481,2.

Примеры 260 и 285.

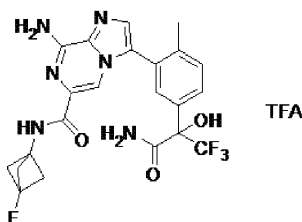
Примеры 260 и 285 синтезировали в соответствии с методиками, аналогичными представленным в примерее 284. Данные перечислены в табл. 22.

Таблица 22

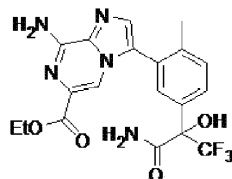


При мер №	Название	R ¹	ЖХ-МС [M+H] ⁺	ЯМР спектры
260	Трифторацетатная соль 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид (единичный энантиомер)		519,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,12 (уш. с, 1H), 7,78 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 2H), 7,71-7,63 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,58-7,42 (уш. с, 1H), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,63-1,49 (м, 2H).
285	8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид		493,2	

Пример 288. Трифторацетатная соль 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид

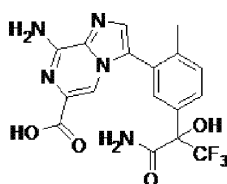


Стадия 1. Этил-8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилата



В микроволновом сосуде растворили 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (0,233 г, 0,525 ммоль) (единичный энантиомер) в этаноле (14,0 мл) и обрабатывали триэтиламино (0,292 мл, 2,10 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали аддуктом дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (0,043 г, 0,052 ммоль) и дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин. Сосуд закрывали крышкой и раствор насыщали СО путем барботирования газа через реакционную поверхность в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., пропускали через фильтр 0,45 мкм и ополаскивали метанолом. Фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 10%) с получением желаемого продукта (172 мг, 75,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС для C₁₉H₁₉F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=438,1; найдено: 438,0.

Стадия 2. 8-Амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновая кислота

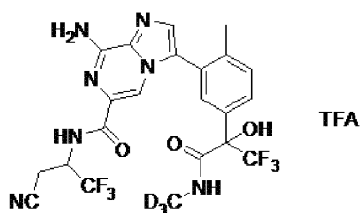


Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 81, стадии 8, используя этил-8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилат вместо метил-8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС для C₁₇H₁₅F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=410,1; найдено: 410,0.

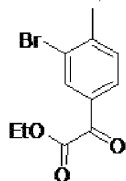
Стадия 3. 8-Амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид, ТФУ.

В сосуд загружали НАТУ (6,97 мг, 0,018 ммоль), 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоновую кислоту (0,005 г, 0,012 ммоль) и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амин, HCl (2,52 мг, 0,018 ммоль) с последующей загрузкой ДМФА (0,244 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламином (5,11 мкл, 0,037 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавили метанолом и водой и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge® C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока, равной 60 мл/мин) с получением желаемого продукта (2,20 мг, 29,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС для C₂₂H₂₁F₄N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=493,2; найдено: 493,1.

Пример 289. Трифторацетатная соль 8-амино-N-(3-циано-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-((метил-d₃)амино)-3-оксопропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид

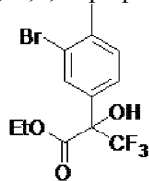


Стадия 1. Этил-2-(3-бром-4-метилфенил)-2-оксоацетат



Круглодонную колбу, содержащую этил-2-оксо-2-(п-толил)ацетат (4,26 г, 22,16 ммоль) [Oakwood 023031], охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали серной кислотой (11,8 мл, 222 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при 0°C, порциями обрабатывали N-бромсукцинимидом (4,14 г, 23,3 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь воды (25 мл) и МТВЕ (25 мл) охлаждали до 0°C. Реакционную смесь медленно прибавляли к смеси воды/МТВЕ. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали МТВЕ. Объединенные органические слои промывали 10% Na₂S₂O₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением светло-желтой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (0% - 20%), дала желаемый продукт (5,71 г, 95,0%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,48 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H).

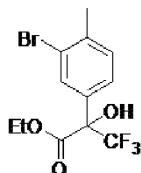
Стадия 2. Этил-2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанат



Раствор этил-2-(3-бром-4-метилфенил)-2-оксоацетата (4,75 г, 17,5 ммоль) в тетрагидрофуране (35,0 мл) обрабатывали триметил(трифторметил)силаном (3,63 мл, 24,5 ммоль) с последующей обработкой карбонатом цезия (2,85 г, 8,76 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь

фильтровали для удаления карбоната цезия. Фильтрат концентрировали до масла, которое поместили в вакуум на 1 ч. Неочищенное масло разбавили тетрагидрофураном (35,0 мл), обрабатывали 1,0 М фторидом тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1,75 мл, 1,75 ммоль) и воде (4,10 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением светло-желтой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в смеси гексанов (0% - 20%), дала желаемый продукт (5,90 г, 98,7%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $C_{12}H_{13}BrF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z=341,0, 343,0; найдено 341,0, 343,0.

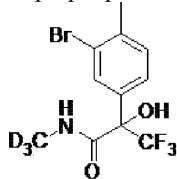
Стадия 3. Первый элюируемый энантиомер этил-2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноата



Рацемическую смесь этил-2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноата разделили препаративной хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2×250 мм, 5 мкм], элюируя 10% этанолом в смеси гексанов, при скорости потока, равной 20 мл/мин, загружая ~81 мг в 1 мл этанола). Первый элюируемый энантиомер имел время удерживания, равное 5,1 мин. Второй элюируемый энантиомер имел время удерживания, равное 6,5 мин.

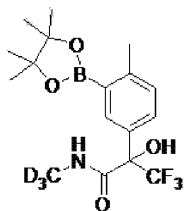
Пик 1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,72-7,56 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 4,52-4,33 (м, 2H), 4,31 (д, J=1,0 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. 2-(3-Бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-(метил-d₃)пропанамид



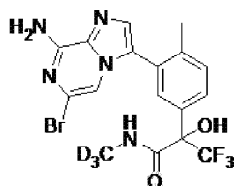
Раствор этил-2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноата (1,50 г, 4,40 ммоль) (первый элюируемый энантиомер со стадии 3) и метан-d₃-амина гидрохлорида (1,55 г, 22,0 ммоль) в тетрагидрофуране (36,6 мл) обрабатывали триэтиламином (6,12 мл, 44,0 ммоль) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь обрабатывали 2,0 М раствором триметиалюминия в толуоле (11,0 мл, 22,0 ммоль) в течение 5 мин, перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и разбавили 1 N HCl (150 мл), которую охладили на ледяной бане. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением бледно-желтой маслянистой жидкости. Очистка колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 10%), дала желаемый продукт (1,46 г, 98,7%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ-МС для $C_{11}H_9D_3BrF_3NO_2$ (M+H)⁺: m/z=329,0, 331,0; найдено: 329,1, 331,1.

Стадия 5. 3,3,3-Трифтор-2-гидрокси-N-(метил-d₃)-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид



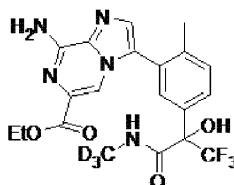
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 1, стадии 5, используя 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-(метил-d₃)пропанамид вместо 2-(3-бром-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид в качестве исходного материала. ЖХ-МС для $C_{17}H_{21}D_3BF_3NO_4$ (M+H)⁺: m/z=377,2; найдено: 377,1.

Стадия 6. 2-(3-(8-Амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-(метил-d₃)пропанамид



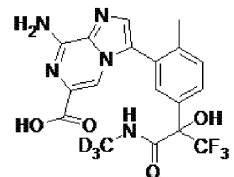
Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 28, стадии 2, используя 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-(метил-d₃)-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид вместо 1,1-дифтор-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола в качестве исходного материала. ЖХ-МС для C₁₇H₁₃D₃BrF₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=461,1, 463,1; найдено: 461,0, 463,0.

Стадия 7. Этил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-((метил-d₃)амино)-3-оксопропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилат



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 288, стадии 1, используя 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-(метил-d₃)пропанамид вместо 2-(3-(8-амино-6-бромимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид в качестве исходного материала. ЖХ-МС для C₂₀H₁₈D₃F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=455,2; найдено: 455,1.

Стадия 8. 8-Амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-((метил-d₃)амино)-3-оксопропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоновая кислота



Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 81, стадии 8, используя этил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-((метил-d₃)амино)-3-оксопропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилата вместо метил-8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС для C₁₈H₁₄D₃F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=427,1; найдено: 427,2.

Стадия 9. 8-Амино-N-(3-циано-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-((метил-d₃)амино)-3-оксопропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамид, ТФУ.

Желаемое соединение получали в соответствии с методикой из примера 288, стадии 3, используя 8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-((метил-d₃)амино)-3-оксопропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоновую кислоту вместо 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоновой кислоты и 3-амино-4,4,4-трифторбутаннитрил вместо 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в качестве исходных материалов. ЖХ-МС для C₂₂H₁₇D₃F₆N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=547,2; найдено: 547,2.

Пример А. ИФА ТНР-1 RPS6.

Для измерения фосфорилированного рибосомального белка S6 (RPS6) в клеточных лизатах клетки ТНР-1 (острый моноцитарный лейкоз человека) приобретают у ATCC (Манассас, Вирджиния) и поддерживают в RPMI с 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Для анализа клетки ТНР-1 держали в бессывороточной среде в течение ночи в RPMI, а затем высевают в RPMI (2×10⁵ клеток/лунка в 90 мкл) в 96-луночные планшеты с плоским дном, обработанные тканевой культурой (Corning, Корнинг, Нью-Йорк), в наличие или отсутствие диапазона концентраций тестируемых соединений. Покрытые планшеты инкубировали в течение 2 ч при 37°C, 5% CO₂, затем обрабатывали с или без 10 нМ MCP-1 (MYBioSource, Сан-Диего, Калифорния) в течение 15 мин при 37°C, 5% CO₂. Планшеты центрифугируют при 1600 об/мин и супернатанты удаляют. Клетки лизируют в лизирующем буфере (Cell Signaling, Данверс, Массачусетс) с ингибитором протеазы (Calbiochem/EMD, Германия), PMSF (Sigma, Сент-Луис, Миссури), HALTS (Thermo Fisher, Рокфорд, Иллинойс) в течение 30 мин на мокром льду. Клеточные лизаты заморожены при -80°C до тестирования. Лизаты тестировали с помощью ИФА человека/мыши/крысы Phospho-RPS6 (R & D Systems, Inc., Миннеаполис, Миннесота). Планшет измеряют, используя

считывающее устройство для микропланшетов (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Саннивейл, Калифорния), настроенное на 450 нм с коррекцией длины волны, равной 540. Определение IC₅₀ выполнили путем подгонки кривой процента ингибирующей активности по сравнению с log концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример В. Сцинтилляционный анализ сближения PI3K-γ.

Материалы.

[γ-³³P]АТФ (10 мКи/мл) и сцинтилляционные шарики YSi SPA с агтилютином зародышей пшеницы (WGA) были приобретены у Perkin-Elmer (Уолтем, Массачусетс). Субстрат липидкиназы, 4,5-бисфосфат D-мио-фосфатидилинозитола (PtdIns(4,5)P₂)D(+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерил, связанный с 3-О-фосфо(PIP₂), CAS 204858-53-7, был приобретен у Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, Юта). Рекомбинантный человеческий белок PI3Kγ (p110γ) был приобретен у Life technology (Гранд Айленд, Нью-Йорк). АТФ, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS и CHAPS были приобретены у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури).

Реакцию киназы проводили в полистирольном 384-луночном Greiner Bio-one белом планшете от Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 25 мкл. Ингибиторы вначале серийно разбавляли в ДМСО и добавляли в лунки планшета до добавления других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО при анализе составляла 2%. Анализ PI3Kγ проводили при комнатной температуре в 20 мМ MOPS, pH 6,7, 10 мМ MgCl₂, 5 мМ DTT и CHAPS 0,03%. Реакции инициировали добавлением АТФ, конечная реакционная смесь состояла из 20 мкМ PIP₂, 2 мкМ АТФ, 0,5 мКи [γ-³³P] АТФ, 13 нМ PI3Kγ. Реакционные смеси инкубировали в течение 120 мин, и реакции прекращали добавлением 40 мкл шариков SPA, суспендированных в буфере для гашения: 163 мМ фосфата калия, pH 7,8, 20% глицерина, 25 мМ ЭДТА. Конечная концентрация шариков SPA составляет 1,0 мг/мл. После запечатывания пластин пластины встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, радиоактивность продукта определяли с помощью сцинтилляционных счетчиков на Topcount (Perkin-Elmer). Определение IC₅₀ выполнили путем подгонки кривой процентной активности контроля растворителя по сравнению с log концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Пример С. Сцинтилляционный анализ сближения PI3Kδ.

Материалы.

[γ-³³P]АТФ (10 мКи/мл) и сцинтилляционные шарики YSi SPA с агтилютином зародышей пшеницы (WGA) были приобретены у Perkin-Elmer (Уолтем, Массачусетс). Субстрат липидкиназы, 4,5-бисфосфат D-мио-фосфатидилинозитола (PtdIns(4,5)P₂)D(+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерил, связанный с 3-О-фосфо(PIP₂), CAS 204858-53-7, был приобретен у Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, Юта). Рекомбинантный человеческий белок PI3Kδ (p110δ/p85α) был приобретен у Eurofins (Сейнт Чарльз, Миссури). АТФ, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS и CHAPS были приобретены у SigmaAldrich (Сент-Луис, Миссури).

Реакцию киназы проводили в полистирольном 384-луночном Greiner Bio-one белом планшете от Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 25 мкл. Ингибиторы вначале серийно разбавляли в ДМСО и добавляли в лунки планшета до добавления других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО при анализе составляла 2%. Анализ PI3Kδ проводили при комнатной температуре в 20 мМ MOPS, pH 6,7, 10 мМ MgCl₂, 5 мМ DTT и CHAPS 0,03%. Реакции инициировали добавлением АТФ, конечная реакционная смесь состояла из 20 мкМ PIP₂, 2 мкМ АТФ, 0,5 мКи [γ-³³P] АТФ, 3,4 нМ PI3Kδ. Реакционные смеси инкубировали в течение 120 мин, и реакции прекращали добавлением 40 мкл шариков SPA, суспендированных в буфере для гашения: 163 мМ фосфата калия, pH 7,8, 20% глицерина, 25 мМ ЭДТА. Конечная концентрация шариков SPA составляет 1,0 мг/мл. После запечатывания пластин пластины встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, радиоактивность продукта определяли с помощью сцинтилляционных счетчиков на Topcount (PerkinElmer). Определение IC₅₀ выполнили путем подгонки кривой процентной активности контроля растворителя по сравнению с log концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Соединения примеров были испытаны в анализах, описанных в примерах А, В и С, и было найдено, что они имеют значения IC₅₀, проиллюстрированные в табл. 23.

Таблица 23

Пример №	PI3Kγ IC ₅₀ (нМ)	PI3Kδ IC ₅₀ (нМ)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (нМ)
1	+	++	##
2	+	+++	###
3	+	+++	-
4	+	++	##
5	+	++	###
6	+	++	##
7	+	++	-

043981

8	+	+++	###
9	+	++	##
10	+	+	##
11	+	+	##
12	+	+	#
13	+	++	##
14	+	++	#
15	+	++	##
16	+	++	###
17	+	+++	-
18	+	++	##
19	+	++	####
20	+	+	##
21	+	+	##
22	+	+	##
23	+	+++	###
24	+	+++	###
25	+	++	##
26	+	+++	###
27	+	++	##
28	+	+	##
29	+	++	##
30	+	++	##
31	+	++	##
32	+	+++	-
33	+	++	#
34	+	+	##
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+	#
39	+	+	#

043981

40	+	+	##
41	+	++	##
42	+	++	##
43	+	++	###
44	+	+	#
45	+	+	##
46	+	++	#
47	+	+	#
48	+	++	##
49	+	++	##
50	+	++	##
51	+	+	#
52	+	++	##
53	+	-	-
54	+	-	-
55	+	-	-
56	+	-	-
57	+	-	-
58	++	-	-
59	+	+++	-
60	+	+++	####
61	+	++	##
62	+	++	####
63	+	++	##
64	+	+++	-
65	+	++	-
66	+	+	#
67	+	++	-
68	+	+	-
69	+	+	#
70	+	+	#
71	+	+	#

043981

72	+	++	#
73	+	++	###
74	+++	+++	-
75	+	++	##
76	+	++	##
77	+	++	-
78	+	++	##
79	+	+++	##
80	+	+++	-
81	+	+	##
82	+	+	#
83	+	++	#
84	+	++	##
85	+	+++	##
86	+	++	##
87	+	+	##
88	+	++	##
89	+	+	#
100	+	++	##
106	+	++	##
108	+	+	#
112	+	+++	###
117	+	+++	####
118	+	+	#
120	+	++	####
128	+	+	#
129	+	+	#
136	+	++	#
162	+	++	##
169	++	+++	-
173	++	+++	-
207	+	+	#
208	+	+	#
211	+	++	-
212	+	++	-
214	+	++	##
221	+	++	-
224	++	+++	-
233	+	++	##
235	+	++	-
253	+	++	##
255	+	+	#
260	+	++	###
262	+	++	####
264	+	+	#
267	+	+	#
268	+	++	##
277	++	++	-
278	+	++	##
279	+	++	-
283	+	+	####
284	+	++	#
285	+	+++	##
288	+	++	#
289	+	++	#

+ Относится к IC₅₀, равной ≤ 100 нМ; ++ относится к IC₅₀, равной ≤ 500 нМ; +++ относится к IC₅₀, равной < 2000 нМ; ++++ относится к IC₅₀, равной ≥ 2000 нМ.

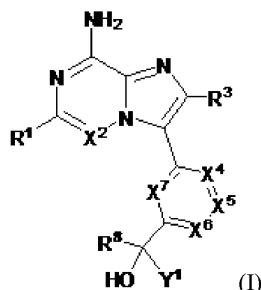
Относится к IC₅₀, равной ≤ 100 нМ; ## относится к IC₅₀, равной ≤ 500 нМ; ### относится к IC₅₀, равной < 1000 нМ; #### относится к IC₅₀, равной ≥ 1000 нМ.

- Относится к недоступным данным.

Для специалистов в данной области техники из предыдущего описания будут очевидны различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе. Предполагается, что такие модификации также находятся в рамках прилагаемой формулы изобретения. Каждое упоминание, включая все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данной заявке, включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

X^6 представляет собой N или CR^6 ;

X^7 представляет собой N или CR^7 ;

при условии, что X^4 , X^5 и X^6 все не представляют собой N;

Y^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, где каждый галоген выбирают из F или Cl;

R^1 выбирают из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 6-10-членного арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-10-членного гетероарил- C_{1-6} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $S(O)R^a$ и $S(O)_2R^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^1 , каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b ;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , каждый независимо, выбирают из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и OH, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси группы R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

R^8 выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 6-10-членного арила- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-10-членного гетероарил- C_{1-6} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, NO_2 , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$ и $C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^8 , каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b ; или

любые два заместителя R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , вместе с кольцевыми атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную арильную, циклоалкильную, гетероарильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, или гетероциклоалкильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b ; или

Y^1 и R^8 , вместе в атоме углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатомных

4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, S(O)R^e и S(O)₂R^e, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^d, каждый необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбирают из H, D и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OH;

каждый R^h независимо выбирают из D, OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^k независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 6-10-членного арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-10-членного гетероарил- C_{1-6} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^k, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q; и

каждый R^q независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 6-10-членного арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-10-членного гетероарил- C_{1-6} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, CN и OH.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X² представляет собой N или CH.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X⁴ представляет собой CR⁴.

4. Соединение по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбирают из H, D, галогена и C_{1-6} алкила.

5. Соединение по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбирают из H, фтора, метила и CD₃.

6. Соединение по любому одному из пп.1 и 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X⁴ представляет собой N.

7. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где X⁵ представляет собой CH.

8. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где X⁵ представляет собой N.

9. Соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где X⁶ представляет собой CR⁶.

10. Соединение по любому одному из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ выбирают из H, D и галогена.

11. Соединение по любому одному из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ выбирают из H и фтора.

12. Соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где X⁶ представляет собой N.

13. Соединение по любому одному из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где X⁷ представляет собой CH.

14. Соединение по любому одному из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где X⁷ представляет собой N.

15. Соединение по любому одному из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ выбирают из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, S(O)₂R^a, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 6-10-членный арил,

C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b .

16. Соединение по любому одному из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбирают из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^a , $C(O)NR^aR^a$ и $C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b .

17. Соединение по любому одному из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 3-6-членного циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, $C(O)NR^aR^a$ и $C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, фенил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b .

18. Соединение по любому одному из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбирают из H, метила, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, фенила, циклопропила, тиазолила, пиразолила, оксазолила, пиримидинила, пиридинила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила и пиперидинила, где фенил, циклопропил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пиримидинил, пиридинил, изоксазолил, 1,2,4-триазолил и пиперидинил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b ; и каждый R^a выбирают из H, C_{1-6} алкила и изоксазол-5-илметила; причем указанный изоксазол-5-илметил замещен метилом и указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OH.

19. Соединение по любому одному из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбирают из H, метила, CF_3 , $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$ -(3-метилизоксазол-5-ила), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-фторбензамид-3-ила, 2-циклопропилтиазол-5-ила, 5-метокситиазол-2-ила, 2-(гидроксиметил)пиридин-4-ила, 1-(метил- d_3)-1H-пиразол-5-ила, 2-метилоксазол-5-ила, 1-метил-1H-пиразол-5-ила, пиримидин-3-ила, 2-метоксипиридин-3-ила, 2-метилтиазол-5-ила, 3-фтор-2-метилпиридин-4-ила, 1,5-диметил-1H-пиразол-4-ила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1,3-диметил-1H-пиразол-4-ила, 3,5-диметил-1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1,3-диметил-1H-пиразол-5-ила, 1,4-диметил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-ила, 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ила, 3-метил-1H-пиразол-4-ила, 3-метилизоксазол-5-ила, 1H-1,2,4-триазол-1-ила, 4-цианопиперидин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, 1-(метил- d_3)-1H-пиразол-5-ила, оксазол-5-ила, 1-(гидроксиметил)циклопроп-2-ила, 1-(этоксикарбонил)циклопроп-2-ила, 1-(N-метиламинокарбонил)циклопроп-2-ила, 1-(4-метилпиперазин-1-ил)циклопроп-2-ила и 1-(N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)аминокарбонил)циклопроп-2-ила.

20. Соединение по любому одному из пп.1-19, где Y^1 выбирают из CF_3 , CCl_3 , CF_2H и CCl_2H .

21. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, причем каждый галоген представляет собой F.

22. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 выбирают из CH_2F , CHF_2 , CF_3 и CF_2CF_3 .

23. Соединение по любому одному из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^9 .

24. Соединение по любому одному из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбирают из H, C_{1-6} алкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^9 .

25. Соединение по любому одному из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероарил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^9 .

26. Соединение по любому одному из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбирают из H, метила, гидроксиметила, этила, 2-гидроксипропила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(N-{тетрагидро-2H-пиран-4-ил}амино)этила, циклопропила и 1-метил-1H-тетразол-5-ила.

27. Соединение по любому одному из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^9 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-

членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, фенил-С₁₋₃алкила-, С₃₋₆циклоалкил-С₁₋₃алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₃алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-6-членного гетероциклоалкил-С₁₋₃алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, CN, OR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k и S(O)₂R^k, где С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, фенил, С₃₋₆циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил-С₁₋₃алкил-, С₃₋₆циклоалкил-С₁₋₃алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₃алкил- и 4-6-членный гетероциклоалкил-С₁₋₃алкил- группы R⁹, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q.

28. Соединение по любому одному из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R⁹ независимо выбирают из галогена, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, CN, OR^k и NR^kR^k, где С₁₋₆алкил группы R⁹, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q.

29. Соединение по любому одному из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R⁹ независимо выбирают из С₁₋₆алкила, OR^k и NR^kR^k.

30. Соединение по любому одному из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R⁹ независимо выбирают из метила, OH, N-метиламино и N-(тетрагидропиран-4-ил)амино.

31. Соединение по любому одному из пп.1-25 и 27-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^k независимо выбирают из H, D, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₇циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, фенил-С₁₋₄алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, и 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₄алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, где С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, С₁₋₆галогеналкил, фенил, С₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-С₁₋₄алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₄алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₄алкил- группы R^k, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q;

каждый R^q независимо выбирают из D, галогена, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₇циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, фенил-С₁₋₆алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₆алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, OH и CN.

32. Соединение по любому одному из пп.1-25 и 27-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^k независимо выбирают из H, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₇циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, фенил-С₁₋₄алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, и 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₄алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, где С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, фенил, С₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-С₁₋₄алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₄алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₄алкил- группы R^k, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q; и

каждый R^q независимо выбирают из галогена, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, OH и CN.

33. Соединение по любому одному из пп.1-25 и 27-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^k независимо выбирают из H, С₁₋₆алкила, С₃₋₇циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, где С₁₋₆алкил, С₃₋₇циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил группы R^k, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными из С₁₋₆алкильных групп.

34. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y¹ и R⁸, вместе в атоме углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C1 и F.

35. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y¹ и R⁸, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 2-фторциклопентильную группу.

36. Соединение по любому одному из пп.1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой H.

37. Соединение по любому одному из пп.1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 , R^5 и R^7 , каждый, представляют собой H.

38. Соединение по любому одному из пп.1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^a независимо выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^a , каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b .

39. Соединение по любому одному из пп.1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^a , каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b .

40. Соединение по любому одному из пп.1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^a выбирают из H, C_{1-6} алкила и изоксазол-5-илметила; причем указанный изоксазол-5-илметил замещен метилом.

41. Соединение по любому одному из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $S(O)R^c$ и $S(O)_2R^c$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d .

42. Соединение по любому одному из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, OR^c и $C(O)NR^cR^c$, где C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d , выбранными из D, C_{1-6} алкила и OH; и каждую группу R^c независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила.

43. Соединение по любому одному из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^b независимо выбирают из фтора, метила, CD_3 , гидроксиметила, метокси, $C(O)NH_2$, циклопропила и 3-метилизоксазол-5-ила.

44. Соединение по любому одному из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c независимо выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, фенил- C_{1-4} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-4} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил- группы R^c , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V, OH, CN, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила и C_{1-6} алкилкарбониламино, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный

гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил-, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^d , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^f ; и

каждый R^f независимо выбирают из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила.

45. Соединение по любому одному из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил группы R^c , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ; и каждый R^d независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OH, CN и amino.

46. Соединение по любому одному из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждую группу R^c независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила; и каждый R^d независимо выбирают из D, C_{1-6} алкила и OH.

47. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

X^6 представляет собой N или CR^6 ;

X^7 представляет собой CR^7 ;

где 0 или 1 X^5 и X^6 представляют собой N;

R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^5 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^1 выбирают из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$ и $S(O)_2R^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b ;

Y^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, где каждый галоген независимо выбирают из Cl и F;

R^8 выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, и 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^9 ; или

Y^1 и R^8 , вместе в атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Cl и F;

каждый R^9 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-3} алкила-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, CN, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$ и $S(O)_2R^k$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил- и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил- группы R^9 , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^a независимо выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероцикло-

алкил, фенил-С₁₋₆алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₆алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₆алкил- группы R^a, каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, 6-10-членного арила, С₃₋₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, S(O)R^c и S(O)₂R^c, где С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, 6-10-членный арил, С₃₋₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^d независимо выбирают из D, галогена, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₇циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил-С₁₋₆алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₆алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₆алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OH, NO₂, CN, amino, С₁₋₆алкиламино, ди(С₁₋₆алкил)амино, тио, С₁₋₆алкилтио, С₁₋₆алкилсульфинила, С₁₋₆алкилсульфонила, карбамила, С₁₋₆алкилкарбамила, ди(С₁₋₆алкил)карбамила, карбокси, С₁₋₆алкилкарбонила и С₁₋₆алкоксикарбонила, где С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, С₁₋₆галогеналкил, фенил, С₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-С₁₋₆алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₆алкил-, 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₆алкил- группы R^e, каждый необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбирают из OH, CN, галогена и С₁₋₆алкила;

каждый R^k независимо выбирают из H, D, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₇циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил-С₁₋₄алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₄алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил, С₁₋₆галогеналкил, фенил, С₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-С₁₋₄алкил-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₄алкил-, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₄алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₄алкил- группы R^k, каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q; и

каждый R^q независимо выбирают из D, галогена, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, С₃₋₇циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил-С₁₋₆алкила-, С₃₋₇циклоалкил-С₁₋₆алкила-, 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₆алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OH и CN.

48. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где X² представляет собой N или CR²;

X⁴ представляет собой CR⁴;

X⁵ представляет собой N или CR⁵;

X⁶ представляет собой N или CR⁶;

X⁷ представляет собой CR⁷;

где 0 или 1 X⁵ и X⁶ представляют собой N;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H, галоген или С₁₋₆алкил;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой H или галоген;

R⁷ представляет собой H;

R¹ выбирают из H, С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, фенила, 3-6-членного циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, C(O)NR^aR^a и C(O)OR^a, где С₁₋₆алкил, фенил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b;

Y^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, где каждый галоген представляет собой F;

R^8 выбирают из H, C_{1-6} алкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^9 ; или

Y^1 и R^8 , вместе в атоме углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1 или 2 F;

каждый R^9 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^k и NR^kR^k ; где C_{1-6} алкил группы R^9 , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^a ;

каждый R^a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- группы R^a , каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 6-10-членного арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $S(O)R^c$ и $S(O)_2R^c$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 6-10-членный арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил группы R^c , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OH, CN, amino, C_{1-6} алкиламино и ди(C_{1-6} алкил)амино;

каждый R^k независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, фенил- C_{1-4} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила-, где гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила-, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-4} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил- и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил- группы R^k , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ; и

каждый R^q независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OH или CN.

49. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

X^6 представляет собой N или CR^6 ;

X^7 представляет собой CR^7 ;

где 0 или 1 X^5 и X^6 представляют собой N;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H или галоген;

R^7 представляет собой H;

R^1 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, фенила, циклопропила, тиазолила, пирозолила, оксазолила, пиримидинила, пиридинила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила и пиперидинила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, циклопропил, тиазол, пирозол, оксазол, пиримидинил, пиридинил, изоксазол, 1,2,4-триазол и пиперидинил, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^b ;

Y^1 представляет собой C_{1-6} -галогеналкил, где каждый галоген представляет собой F;

R^8 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил и 5-6-членный гетероарил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^9 ; или

Y^1 и R^8 , вместе в атоме углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную группу, которая необязательно замещена одним F;

каждый R^9 независимо выбирают из C_{1-6} -алкила, OR^k и NR^kR^k ;

каждый R^a выбирают из H, C_{1-6} -алкила и изоксазол-5-илметила; причем указанный изоксазол-5-илметил замещен метилом и указанный C_{1-6} -алкил необязательно замещен OH;

каждый R^b независимо выбирают из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, OR^c и $C(O)NR^cR^c$, где C_{1-6} -алкил и C_{3-6} -циклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждую группу R^c независимо выбирают из H и C_{1-6} -алкила;

каждый R^d независимо выбирают из D, C_{1-6} -алкила и OH и

каждый R^k независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B, где C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил группы R^k , каждый необязательно, замещен 1 или 2 независимо выбранными C_{1-6} -алкильными группами.

50. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

X^6 представляет собой N или CR^6 ;

X^7 представляет собой CR^7 ;

где 0 или 1 X^5 и X^6 представляют собой N;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H, F, метил или CD_3 ;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H или F;

R^7 представляет собой H;

Y^1 представляет собой CF_3 , CHF_2 , CH_2F или CF_2CF_3 ;

R^1 выбирают из H, метила, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, фенила, циклопропила, тиазолила, пиразолила, оксазолила, пиримидинила, пиридинила, изоксазолила 1,2,4-триазолила и пиперидинила, где фенил, циклопропил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пиримидинил, пиридинил, изоксазолил, 1,2,4-триазолил и пиперидинил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b ;

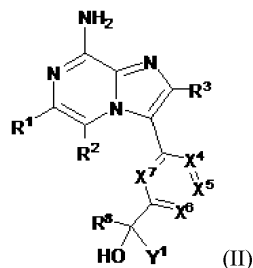
R^8 выбирают из H, метила, гидроксиметила, этила, 2-гидроксиэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(N-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)этила, циклопропила и 1-метил-1H-тетразол-5-ила; или

Y^1 и R^8 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 2-фторциклопентильное кольцо;

каждый R^a независимо выбирают из H, метила, 2-гидрокси-2-метилпропила и (3-метилизоксазол-5-ил)метила и

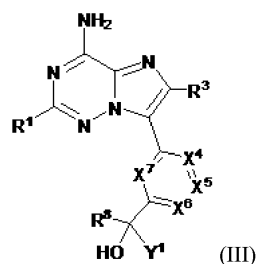
каждый R^b независимо выбирают из фтора, метила, CD_3 , гидроксиметила, метокси, $C(O)NH_2$ и циклопропила.

51. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II)



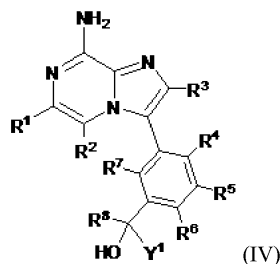
или его фармацевтически приемлемую соль.

52. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III)



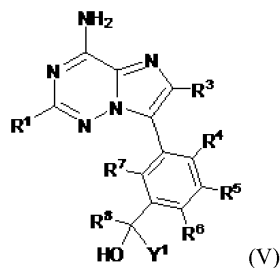
или его фармацевтически приемлемую соль.

53. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV)



или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V)



или его фармацевтически приемлемую соль.

55. Соединение по п.1, выбранное из

- 2-(3-(4-амино-2-(трифторметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(4-амино-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(4-аминоимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-метилимидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- метил-8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-карбоксилата;
- 8-амино-N-метил-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-карбоксамид;
- 8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)имидазо[1,2-a]пирозин-6-карбоксамид;
- 2-(3-(8-амино-6-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-(2-циклопропилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-(5-метокситиазол-2-ил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
- 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этан-1-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-(метиламино)бутан-2-ола;
- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифтор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)бутан-2-ола;

- 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-фторфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(5-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,4,4-пентафторбутан-2-ола;
 1-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-2-фторциклопентан-1-ола и
 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамида
 или его фармацевтически приемлемой соли.
 56. Соединение по п. 1, выбранное из
 1-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиперидин-4-карбонитрила;
 1-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиперидин-4-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(1-(метил-d₃)-1H-пиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;
 2-(3-(8-амино-6-(2-метилоксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;
 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1H-пиазол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;
 2-(3-(8-амино-6-(2-метилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;
 2-(3-(8-амино-6-(оксазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диола;
 этил-2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата;
 2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-N-метилциклопропан-1-карбоксамида;
 (2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)циклопропил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона;
 2-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)циклопропан-1-карбоксамида;
 2-(3-(8-амино-6-(2-(гидроксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола и
 8-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамида
 или его фармацевтически приемлемой соли.
 57. Соединение по п. 1, выбранное из
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид;
 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамида;
 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2,3-диметилтетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамида;
 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пирин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-карбоксамида;
 3-(4-(8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1H-пиазол-1-ил)-3-циклобутилпропаннитрила;
 2-(3-(8-амино-6-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола и
 метил-3-(4-(8-амино-3-(2-(метил-d₃)-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1H-пиазол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбоксилата
 или его фармацевтически приемлемой соли.
 58. Соединение по п. 1, выбранное из
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3-дифтор-2-гидроксипропанамид;
 2-(3-(4-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1H-пиазол-1-ил)-1-(циклобутанкарбонил)азетидин-3-ил)ацетонитрила;

2-(3-(8-амино-6-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 (4-(8-амино-3-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенил)бороновой кислоты;
 2-(3-(4-амино-2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-4-метилфенил)-1,1,3,3-тетрафторпропан-2-ола;
 ((1S)-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)(циклобутил)метил)бороновой кислоты;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-метилпропанамида;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-N-(3-метилазетидин-3-ил)пропанамида;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида;
 2-(3-(8-амино-6-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1-дифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(циклопропилэтинил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-N,N-диметилацетамида;
 2-(8-амино-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1-морфолиноэтанона;
 2-(3-(8-амино-6-(3-(гидроксиметил)циклобутил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)ацетамида;
 N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)бензамида;
 N-(2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2-фторацетамида;
 3-(5-(3-ацетидамо-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-8-амино-N-этилимидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;
 2-(4-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторбутан-2,3-диола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2,3-диола;
 2-(3-(8-амино-6-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида;
 3-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-N,2,2-триметилбутанамида;
 2-(3-(8-амино-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-(метил-d₃)фенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;
 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-метилфенил)-1-хлор-1,1-дифторпропан-2-ола;
 8-амино-N-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;
 8-амино-N-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;
 8-амино-N-(1-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;
 8-амино-N-((1-цианоциклобутил)метил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;
 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксамид;

- 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид;
- 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид;
- 8-амино-3-(5-(3-амино-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-оксопропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид и
- 8-амино-N-(3-циано-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-3-(2-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-гидрокси-3-(метил-d₃)амино)-3-оксопропан-2-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксамид
или его фармацевтически приемлемой соли.
59. Соединение по п.1, которое представляет собой 2-(3-(8-амино-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-метилфенил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид.
60. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-59 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.
61. Способ ингибирования активности киназы PI3Kγ, включающий приведение в контакт киназы с соединением по любому из пп.1-59 или его фармацевтически приемлемой солью.
62. Способ по п.61, отличающийся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой селективный ингибитор PI3Kγ в отношении одной или более из PI3Kα, PI3Kβ и PI3Kδ.
63. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, причем указанное заболевание или расстройство связано с аномальной экспрессией или активностью киназы PI3Kγ, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-59 или его фармацевтически приемлемой соли.
64. Способ по п.63, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство, рак, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание.
65. Способ по п.63, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рак легких, меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак простаты, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка, саркому, тератокарциному, астроцитому, нейробластому, глиому или саркому.
66. Способ по п.65, отличающийся тем, что саркома представляет собой опухоль Аскина, гроздевидную саркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гемангиоэндотелиому, злокачественную шванному, остеосаркому, альвеолярную мягкотканную саркому, ангиосаркому, филоидную кистосаркому, взбухающую дерматофибросаркому, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST - англ.: gastrointestinal stromal tumor), гемангиоперицитому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, лимфосаркому, злокачественную опухоль периферических нервных оболочек (MPNST - malignant peripheral nerve sheath tumor), нейрофибросаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или недифференцированную плеоморфную саркому.
67. Способ по п.63, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, мелкозернистую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), множественную миелому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ALL), Т-клеточную лимфому кожи, крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, зрелое (периферическое) Т-клеточное новообразование (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или лимфобластную лимфому.
68. Способ по п.67, отличающийся тем, что зрелое (периферическое) Т-клеточное новообразование (PTCL) представляет собой Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный гранулярный лимфолейкоз, агрессивный лейкоз НК-клеток, грибовидный микоз/синдром Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому (Т-клеточный тип), Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых или ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому.
69. Способ по п.67, отличающийся тем, что анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную ALCL или первичную кожную ALCL.
70. Способ по п.63, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой лимфому Беркитта, острый миелобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, лейкоз ворсистых клеток, лимфому из клеток мантийной зоны, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, лимфоплазмоцитарный лимфом, экстра nodальную лимфому маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема, пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миелофиброз, лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфому крупных В-клеток средостения (тимуса), лимфоматоидный гранулематоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную выпотную лимфому, внутрисосудистую лимфому крупных В-клеток, лейкоз плазматических клеток, экстрамедуллярную

плазмоцитому, тлеющую миелому (или бессимптомную миелому), моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS - Monoclonal gammopathy of undetermined significance) или диффузную лимфому крупных В-клеток.

71. Способ по п.70, отличающийся тем, что неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой рецидивирующую NHL, рефрактерную NHL, рецидивирующую фолликулярную NHL, индолентную NHL (iNHL) или агрессивную NHL (aNHL).

72. Способ по п.70, отличающийся тем, что диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома представляет собой активированную В-клеточную (ABC -activated B-cell like) диффузную крупноклеточную лимфому В-клеток или В-клеточную диффузную крупноклеточную лимфому В-клеток герминантивного центра (GCB - germinal center B-cell).

73. Способ по п.70, отличающийся тем, что лимфома Беркитта представляет собой эндемическую лимфому Беркитта, спорадическую лимфому Беркитта или беркиттоподобную лимфому.

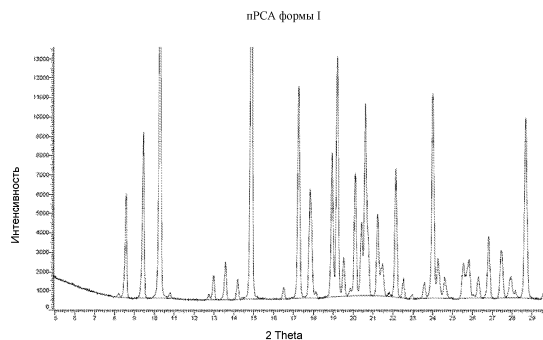
74. Способ по п.63, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, астму, аллергию, аллергический ринит, панкреатит, псориаз, анафилактическую реакцию, гломерулонефрит, воспалительное заболевание кишечника, тромбоз, менингит, энцефалит, диабетическую ретинопатию, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, миастению гравис, синдром Шегрена, остеоартроз, рестеноз или атеросклероз.

75. Способ по п.63, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой гипертрофию сердца, дисфункцию миоцитов сердца, острый коронарный синдром, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, повышение артериального давления, ишемию, ишемию-реперфузию, вазоконстрикцию, анемию, бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, отторжение трансплантата, заболевание почек, анафилактический шок, фиброз, атрофию скелетных мышц, гипертрофию скелетных мышц, ангиогенез, сепсис, заболевание трансплантат против хозяина, аллогенный или ксеногенный трансплантат, гломерулосклероз, прогрессирующий фиброз почек, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, пузырчатку или перепончатую нефропатию.

76. Способ по п.75, отличающийся тем, что идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) представляет собой рецидивирующую ИТП или рефрактерную ИТП.

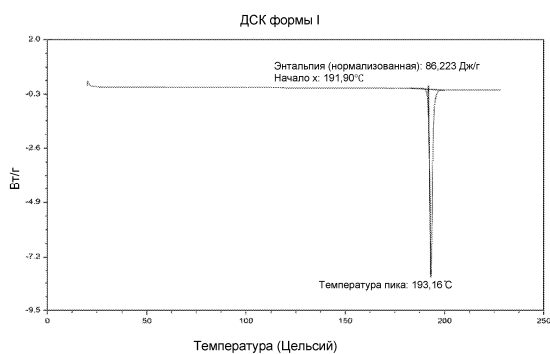
77. Способ по п.75, отличающийся тем, что васкулит представляет собой болезнь Бехчета, синдром Когана, гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию (PMR), артериит Такаюсу, болезнь Бюргера (облитерирующий тромбангиит), васкулит центральной нервной системы, болезнь Кавасаки, узловой полиартериит, синдром Чурга-Штрауса, смешанный криоглобулинемический васкулит (существенный или вызванный вирусом гепатита С (HCV)), пурпуру Геноха-Шенлейна (HSP), гиперчувствительный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера или системный васкулит (AASV - ANCA associated systemic vasculitis), связанный с анти-нейтрофильным цитоплазматическим антителом (ANCA - anti-neutrophil cytoplasm antibody).

78. Способ по п.63, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, травму центральной нервной системы или инсульт.

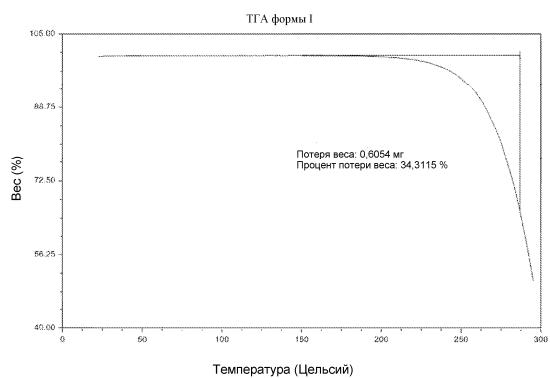


Фиг. 1

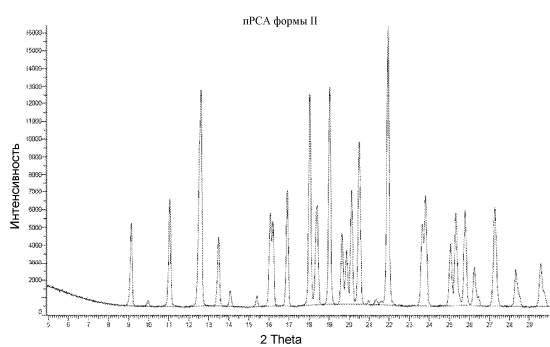
043981



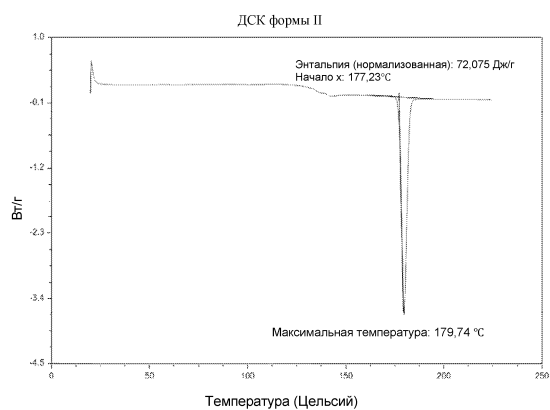
Фиг. 2



Фиг. 3

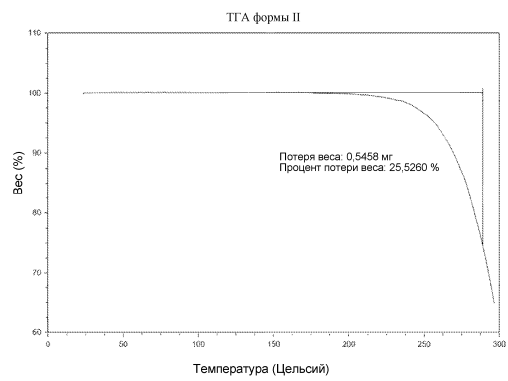


Фиг. 4

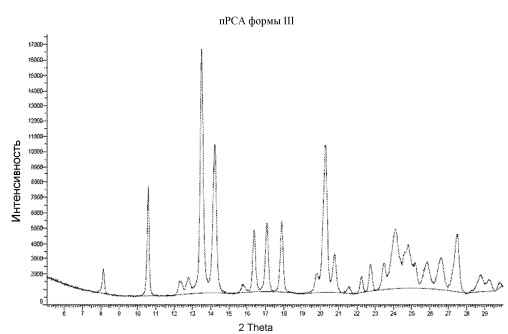


Фиг. 5

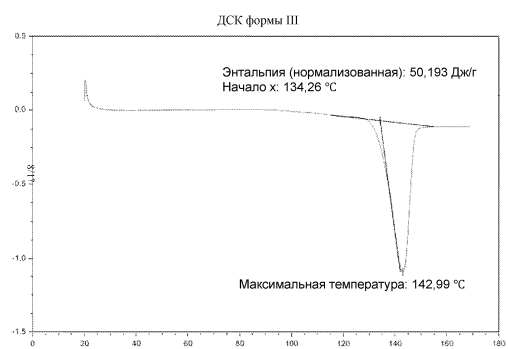
043981



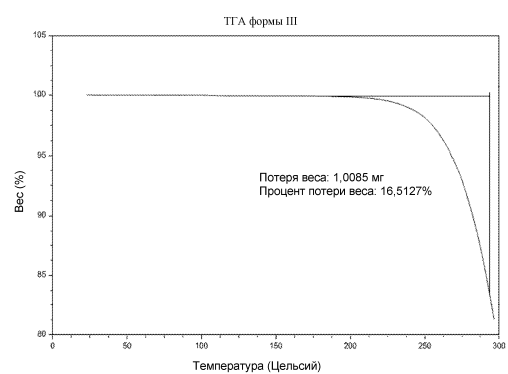
Фиг. 6



Фиг. 7

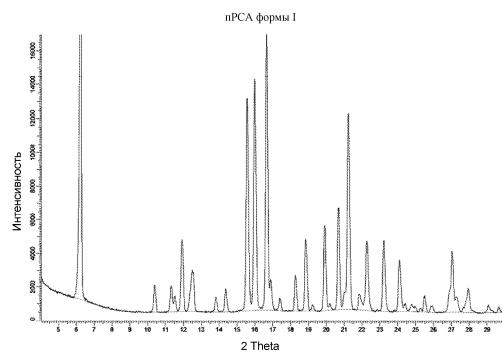


Фиг. 8

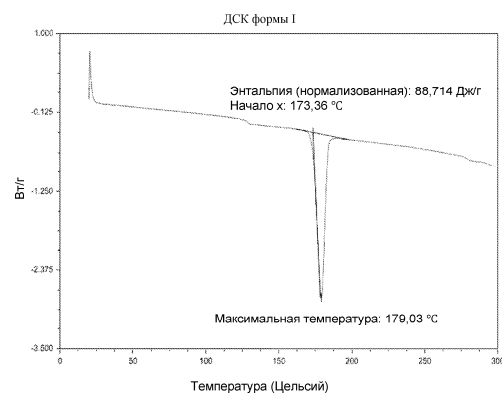


Фиг. 9

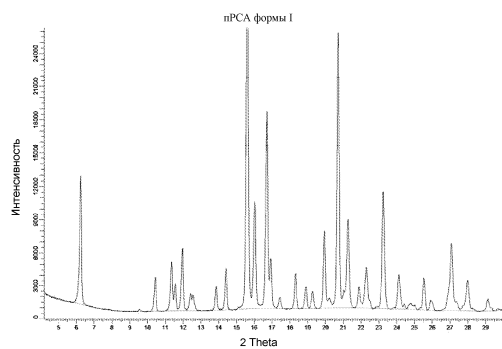
043981



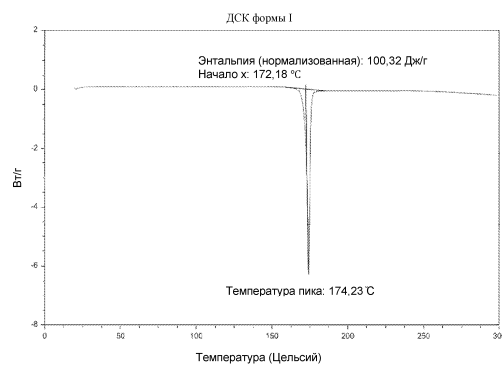
Фиг. 10



Фиг. 11

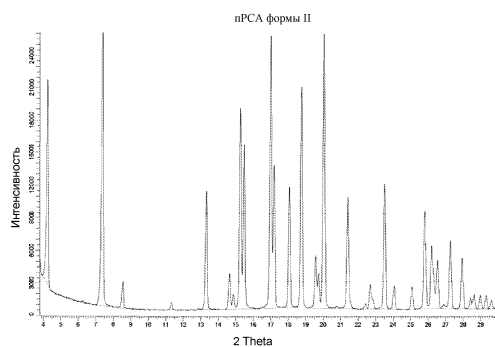


Фиг. 12

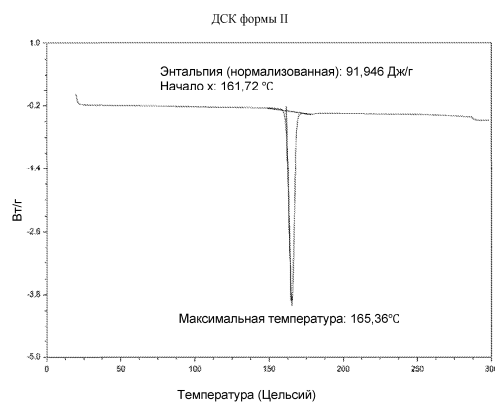


Фиг. 13

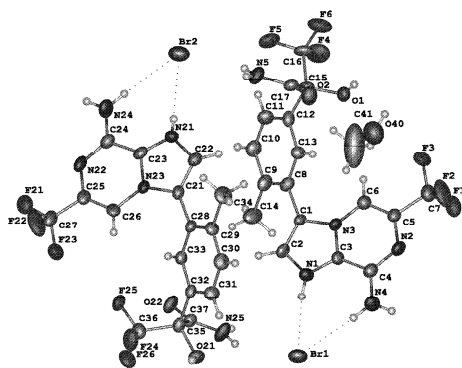
043981



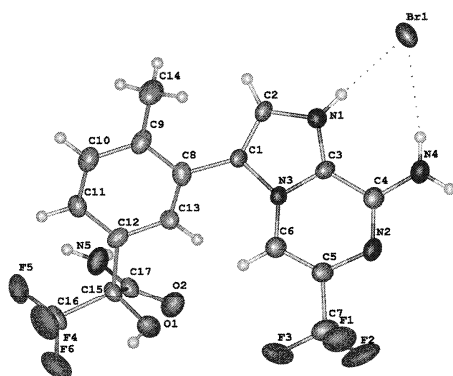
Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16А



Фиг. 16В

