

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

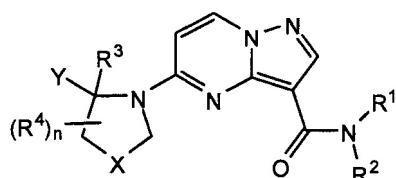
(21)(22) Заявка: 2016114128, 09.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
09.07.2009 US 61/224,196;  
20.05.2010 US 61/346,767(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2012104493 08.02.2012(43) Дата публикации заявки: 28.11.2018 Бюл. №  
34Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"(71) Заявитель(и):  
ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
АЛЛЕН Шелли (US),  
ЭНДРЮС Стивен С. (US),  
КОНДРОСКИ Кевин Рональд (US),  
ХААС Юлия (US),  
ХУАН Лили (US),  
ЦЗЯН Юйтун (US),  
КЕРХЕР Тимоти (US),  
CEO Дзеонгбеб (US)(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА КАК ИНГИБИТОРЫ  
КИНАЗЫ TRK

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения одного или нескольких симптомов рака, показывающего одно или несколько явлений из сверхэкспрессии, активации, амплификации и мутации Trk-киназы у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

R<sup>1</sup> является H или (1-6C алкилом);R<sup>2</sup> является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)дифторалкилом, -(1-6C)трифторалкилом, -(1-6C)хлоралкилом, -(2-6C)хлорфторалкилом, -(2-6C)дифторхлоралкилом, -(2-6C)хлоргидроксиалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)N(1-4C алкилом)<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)NHC(=O)O(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)гетCyc<sup>1</sup>, -(1-6C алкил)гетAr<sup>1</sup>, гетAr<sup>2</sup>, гетCyc<sup>2</sup>, -O(1-6C алкилом), который необязательно замещен галогеном,A  
2016114128  
RUR U  
2 0 1 6 1 1 4 1 2 8  
A

ОН или (1-4С)алкокси, -O(3-6С циклоалкилом), Сус<sup>1</sup>, -(1-6С алкил)(3-6С циклоалкилом), -(1-6Салкил)(1-4С алкокси), -(1-6С гидроксиалкил)(1-4С алкокси), мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным (1-6С)гидроксиалкилом, или мостиковым 7-8-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота;

или NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6С)алкила, OH, CO<sub>2</sub>H, (1-3С алкил)CO<sub>2</sub>H, -O(1-6С алкила) и (1-6С)гидроксиалкила;

гетСус<sup>1</sup> является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетСус<sup>1</sup> необязательно замещен оксо, OH, галогеном или (1-6С)алкилом;

гетСус<sup>2</sup> является 6-членным углерод-связанным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетСус<sup>2</sup> является необязательно замещенным F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(1-3С алкилом) или галогеном;

гетАр<sup>1</sup> является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-4С)алкилом;

гетАр<sup>2</sup> является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-4С)алкила, (3-6С)циклоалкила, галогена и OH;

Сус<sup>1</sup> является 3-6-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(1-4С алкил)OH, галогена и CF<sub>3</sub>;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4С)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4С алкил)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4С алкил)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4С алкил)O(1-3С алкила) и -O(3-6С дигидроксиалкила), или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4С алкила), (1-4С)алкила и NH<sub>2</sub>, или (iii) пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4С)алкила;

гетСус<sup>3</sup> является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-6С)алкилом;

X является -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- или -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-;

R<sup>d</sup> является H или -(1-4С алкилом);

R<sup>3</sup> является H или -(1-4С алкилом);

каждый из R<sup>4</sup> независимо выбран из галогена, -(1-4С)алкила, -OH, -(1-4С)алкокси, -NH<sub>2</sub>, -NH(1-4С алкила) и -CH<sub>2</sub>OH; и

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

2. Способ по п. 1, где

R<sup>1</sup> является H или -(1-6С алкилом);

$R^2$  является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)N(1-4C алкил)<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)гетCус<sup>1</sup>, -(1-6C алкил)гетAr<sup>1</sup>, гетAr<sup>2</sup>, гетCус<sup>2</sup>, -O(1-6C алкилом), -O(3-6C циклоалкилом), Cус<sup>1</sup> или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, или NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-6C)алкила, -OH, -CO<sub>2</sub>H и (1-3C алкил)CO<sub>2</sub>H;

гетCус<sup>1</sup> является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус<sup>1</sup> необязательно замещен оксогруппой;

гетCус<sup>2</sup> является 6-членным углерод-связанным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус<sup>2</sup> является необязательно замещенным F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> или SO<sub>2</sub>(1-3C алкилом);

гетAr<sup>1</sup> является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-4C)алкилом;

гетAr<sup>2</sup> является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C)алкила;

Cус<sup>1</sup> является 3-6-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C)алкила, -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H и -(1-4C)алкил)OH;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -(1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub> -CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкил)гетCус<sup>3</sup> и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила), или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C)алкила;

гетCус<sup>3</sup> является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

X является -CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>O- или -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-;

R<sup>d</sup> является H или -(1-4C алкилом);

R<sup>3</sup> является H или -(1-4C алкилом);

каждый из R<sup>4</sup> независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -OH, -(1-4C)алкокси, NH<sub>2</sub>, NH(1-4C алкила) и CH<sub>2</sub>OH; и

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

3. Способ по п. 1, где

R<sup>1</sup> является H или -(1-6C алкилом); и

R<sup>2</sup> является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)N(1-4C алкил)<sub>2</sub>, -(1-6C алкил)гетCус<sup>1</sup>, -(1-6C алкил)гетAr<sup>1</sup>, гетAr<sup>2</sup>, гетCус<sup>2</sup>, -O(1-6C алкилом), -O(3-6C циклоалкилом), Cус<sup>1</sup> или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, или NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-6C)алкила, -OH, -CO<sub>2</sub>H и (1-3C алкил)CO<sub>2</sub>H;

алкилом), -(1-6С алкил)NH<sub>2</sub>, -(1-6С алкил)NH(1-4С алкилом), -(1-6С алкил)N(1-4С алкил)<sub>2</sub>, -(1-6С алкил)гетCус<sup>1</sup>, -(1-6С алкил)гетAr<sup>1</sup>, гетAr<sup>2</sup>, -O(1-6С алкилом), -O(3-6С циклоалкилом), или 3, 4 или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -OH, OMe, -CO<sub>2</sub>H и -(1-4С алкил)OH,

или NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-6С)алкила, -OH, -CO<sub>2</sub>H и (1-3С алкил)CO<sub>2</sub>H.

4. Способ по п. 1, где

R<sup>1</sup> является H или -(1-6С алкилом);

R<sup>2</sup> является H, (1-6С)алкилом, -(1-6С)фторалкилом, -(1-6С)гидроксиалкилом, -(2-6С)дигидроксиалкилом, -(1-6С алкил)CN, -(1-6С алкил)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6С алкил)NHSO<sub>2</sub>(1-3С алкилом), -(1-6С алкил)NH<sub>2</sub>, -(1-6С алкил)NH(1-4С алкилом), -(1-6С алкил)N(1-4С алкил)<sub>2</sub>, -(1-6С алкил)гетCус<sup>1</sup>, -(1-6С алкил)гетAr<sup>1</sup>, гетCус<sup>2</sup>, гетAr<sup>2</sup>, -O(1-6С алкилом), -O(3-6С циклоалкилом) или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом,

или NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6С)алкила, -OH, -CO<sub>2</sub>H и (1-3С алкил)CO<sub>2</sub>H.

5. Способ по п. 1, где R<sup>2</sup> является H или -(1-6С)алкилом.

6. Способ по п. 5, где R<sup>2</sup> является метилом, этилом, изопропилом или трет-бутилом.

7. Способ по п. 5, где R<sup>2</sup> является H.

8. Способ по п. 1, где R<sup>2</sup> является Cус<sup>1</sup> необязательно замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из метила, -OH, -CH<sub>2</sub>OH и -CO<sub>2</sub>H.

9. Способ по п. 8, где R<sup>2</sup> является циклопропилом.

10. Способ по п. 1, где R<sup>1</sup> является H.

11. Способ по п. 1, где X является -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

12. Способ по п. 11, где X является -CH<sub>2</sub>-.

13. Способ по п. 1, где Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -(1-4С)алкоокси, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, -O(1-4С алкил)гетCус<sup>3</sup>, -O(1-4С алкил)гетCус<sup>3</sup> и -O(1-4С алкил)O(1-3С алкила).

14. Соединение по п. 13, где Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, морфолинилэтокси, морфолинилэтила и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe.

15. Способ по п. 1, где Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4С алкила) и (1-4С)алкила.

16. Способ по п. 15, где Y является пиридилем, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, -OMe и Me.

17. Способ по п. 16, где Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпириди-3-илом или 2-метил-5-фторпириди-3-илом.

18. Способ по п. 1, где Y является пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно

замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4С)алкила.

19. Способ по п. 1, где

$R^1$  является Н или -(1-6С алкилом);

$R^2$  является Н, (1-6С)алкилом, -(1-6С)фторалкилом, -(1-6С)гидроксиалкилом, -(2-6С)дигидроксиалкилом, -(1-6С алкил)CN, -(1-6С алкил)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6С алкил)NHSO<sub>2</sub>(1-3С алкилом), -(1-6С алкил)NH<sub>2</sub>, -(1-6С алкил)NH(1-4С алкилом), -(1-6С алкил)N(1-4С алкил)<sub>2</sub>, -(1-6С алкил)гетCyc<sup>1</sup>, -(1-6С алкил)гетAr<sup>1</sup>, гетAr<sup>2</sup>, гетCyc<sup>2</sup>, -O(1-6С алкилом), -O(3-6С циклоалкилом) или Cyc<sup>1</sup>;

или NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-6С)алкила, -OH, -CO<sub>2</sub>H и (1-3С алкил)CO<sub>2</sub>H;

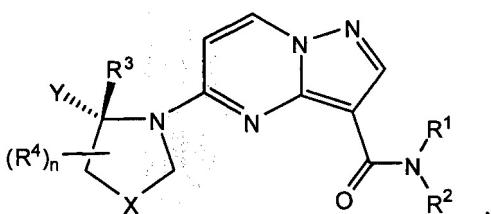
Cyc<sup>1</sup> является 3, 4 или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H и -(1-4С алкил)OH.

X является CH<sub>2</sub>; и

Y является (i) фторфенилом, необязательно замещенным заместителем, выбранным из -O(1-4С алкил)гетCyc<sup>3</sup>, -(1-4С алкил)гетCyc<sup>3</sup>, -O(1-4С алкил)O(1-3С алкила) и -O(3-6С дигидроксиалкила), (ii) пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила, или (iii) 5-фторпиридин-2(1Н)-оном, необязательно замещенным (1-4С)алкилом.

20. Способ по п. 1, где n равен 0, 1 или 2.

21. Способ по п. 1, где Y имеет абсолютную конфигурацию, представленную на фигуре Ia



Ia

22. Способ по п. 21, где R<sup>3</sup> является Н.

23. Способ по п. 21, где n равен 0.

24. Способ по п. 1, где рак выбирают из группы, состоящей из нейробластомы, рака яичников, колоректального рака, панкреатического рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, рака толстой кишки, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака матки, ректального рака, рака щитовидной железы и рака почек.

25. Способ по п. 1, где соединение формулы I выбирают из группы, включающей

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

R  
U  
2016114128A

A  
28114128A  
RU2016114128A

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((5-метилфуран-2-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1-морфолинопропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

(R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)уксусную кислоту;

(R)-N-циклогексил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-цикlobутил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((2S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;

(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1-метил-1Н-имиазол-4-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-1Н-имиазол-5-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(2-оксоимиазолидин-1-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(1Н-имиазол-4-ил)этил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2,3-дигидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-(1Н-имиазол-1-ил)этил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2,3-дигидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

R U 2 0 1 6 1 1 4 1 2 8 A

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон;  
(R)-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон;  
транс-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамида)циклогексанкарбоновую кислоту;  
5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
5-((R)-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-цикlopропил-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-(цианометил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
N-цикlopропил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
N-трет-бутил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-сульфамоилпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонамидо)этил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-цикlopропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид (диастереомер 1);  
5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид (диастереомер 2);  
(R)-N-цикlopропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)

R U  
2016114128 A

A 2 8 1 2 8 1 1 6 1 1 4 1 2 8 A  
R U

пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксиfенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1-(метилсульфонамидо)пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-(2-амино-2-метилпропил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-трет-бутил-5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-(циклогексипропилметокси)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-циклогексипропил-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-(5-фторпиперидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(5-фторпиперидин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-5-(2-(5-фторпиперидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(5-фторпиперидин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(5-фторпиперидин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
((R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-циклогексипропил-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-циклогексипропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксиpиперидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;  
(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксиpиперидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксициазоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамида)цикlopропанкарбоновую кислоту;

(R)-N-цикlopропил-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-цикlopропил-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2,3-дигидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-цикlopропил-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилцикlopропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон;

(R)-N-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-метоксиазетидин-1-ил)метанон;

N-(3-хлор-2-фторпропил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(трифторметил)цикlopропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((цис)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-цикlobутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилцикlobутил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,2S)-2-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

R U 2016114128 A

(R)-N-(циклогексилметил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-(1-циклогексилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-2-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((R)-1-циклогексилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((S)-1-циклогексилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-азетидин-1-ил(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)метанон;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-гидроксиметил)азетидин-1-ил)метанон;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторметилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторметилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

R U 2016114128 A

A 8 2 8 1 1 4 1 1 6 1 2 8 R U

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2,2-дифторэтил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанон;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((2R,3S,4S)-3-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-трет-бутил-3-(5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамида)пропилкарбамат;

(R)-N-(3-аминопропил)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((S)-3-хлор-2-гидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((R)-3-хлор-2-гидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-хлорэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-(2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидроксибутил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-трет-бутоксиэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

R  
U  
2  
0  
1  
6  
1  
1  
4  
1  
2  
8  
  
A

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-хлорэтил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-бромэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(4-гидроксипиридин-1-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2S,3R)-1,3-дигидроксибутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2S,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидроксибутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-циклогексил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-циклогексил-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-цикlobутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((цис)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-хинуклидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксицикlopентил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-хлорэтил)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-циклогексил-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-циклогексил-5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-циклогексил-5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-циклогексил-5-((2R)-2-(2-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R)-2-(2-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пиrrолидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторметан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пиrrолидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторметан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пиrrолидин-1-ил)-N-(1-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пиrrолидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипиrrолидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторметан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипиrrолидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипиrrолидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпиrrолидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпиrrолидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторметан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-(5-(2-(2-амино-5-фторпиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанон;

(R)-трет-бутил3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамило)пропилкарбамат;

(R)-N-(3-аминопропил)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(2-трет-бутоксизотокси)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)-N-(2-гидроксизотокси)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-циклогексил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-циклогексил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиrrолидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

R U 2016114128 A

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(цикlopропилметил)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((R)-1-цикlopропилэтил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

N-((S)-1-цикlopропилэтил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилцикlopропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксицироридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксицироридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(3-цикlopропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксицироридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксицироридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид; и

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксицироридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид.

26. Способ по п. 1, где соединение формулы I выбирают из группы, включающей

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-сульфамоилпипридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонамидо)этил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-цикlopропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксициренил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксициренил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид (диастереомер 1);

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид (диастереомер 2);

(R)-N-цикlopропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид и

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксициренил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид, или их фармацевтически приемлемых солей.